

FACULTE MIXTE
DE
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 42

LEUCOSE AIGUE ET INFECTION

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 1942

PAR

ANDRÉE DEFFERRE

EXTERNE DES HOPITAUX

Née le 14 Janvier 1912, à ALGER

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. MONGES, *Président*

VIGNES,
POINSO,
POURSINÈS,

Assesseurs

MARSEILLE
IMPRIMERIE ANT. GED
48, Rue Paradis, 48

1942

DEFFERRE (Andrée)

Leucose aiguë et infection.
Marseille, Imp. Ant. Ged,
1942, 8°, 188 p.

(Thèse de Médecine, Mar-
seille, 1942), n° 42

DEFFERRE (Andrée)

Leucose aiguë et infection.
Marseille, Imp. Ant. Ged,
1942, 8°, 188 p.

(Thèse de Médecine, Mar-
seille, 1942), n° 42

DEFFERRE (Andrée)

Leucose aiguë et infection.
Marseille, Imp. Ant. Ged,
1942, 8°, 188 p.

(Thèse de Médecine, Mar-
seille, 1942), n° 42

DEFFERRE (Andrée)

Leucose aiguë et infection.
Marseille, Imp. Ant. Ged,
1942, 8°, 188 p.

(Thèse de Médecine, Mar-
seille, 1942), n° 42

LEUCOSE AIGUE
ET INFECTION

LEUCOSE AIGUE ET INFECTION

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le

1942

PAR

ANDRÉE DEFFERRE

EXTERNE DES HOPITAUX

Née le 14 Janvier 1912, à ALGER

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs
de la Thèse

MM. MONGES, *Président*
VIGNES,
POINSO,
POURSINES,

Assesseurs

MARSEILLE
IMPRIMERIE ANT. GED
48, Rue Paradis, 48

→
1942



PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : LUCIEN CORNIL

Assesseur : F. MERCIER.

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

OLMER, GAUJOUX, COTTE, AUBARET

Chargé de Cours honoraire : TIAN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{me} PEROL

Professeurs :

Anatomie	CORSY
Anatomie pathol. et Pathol. expérimentale	CORNIL
Bactériologie	ROUSLACROIX
Chimie analytique et hydrologie	RIMATTEI
Chimie médicale	ROCHE
Clinique chirurgicale	FIOLLE
Clinique chirurgicale	BOURDE
Clinique exotique	HECKENROTH
Clinique des maladies nerveuses	ROGER
Clinique médicale	AUDIBERT
Clinique médicale	MONGES
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique obstétricale	VAYSSIERE
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	BREMOND
Clinique urologique	CHAUVIN
Histoire naturelle	N...
Histologie	ROMIEU
Hygiène générale et coloniale	VIOLE
Médecine légale	MOSINGER
Parasitologie	JOYEUX
Pathologie chirurgicale	MOIROUD
Pharmacodynamie et matière médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI
Physiologie	MALMEJAC
Physique	CHEVALLIER
Thérapeutique	POINSO
Professeur sans chaire	POURSINES

Chargé de Cours

Clinique dermatologique	VIGNE
-------------------------------	-------

Agrégés en exercice

MM. SAUTET	MM. BERTHIER	MM. ARNOUX	MM. AUDIER
DUBOULOZ	POINSO	CHOSSON	DOR
FIGARELLA	BALANSARD	DELPHAUT	RECORDIER
PAILLAS	BRAHIC	IMBERT	SALMON

Chargés des fonctions d'agregé

Chimie médicale	DERRIEN
Physiologie	DONNET

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie descriptive et topographique	SALMON
Chimie minérale	ARNOUX
Clinique de la tuberculose	BERTHIER
Clinique des maladies contagieuses	PERIOT
Clinique chirurgicale infantile	IMBERT
Clinique stomatologique	ACHARD
Clinique gynécologique	FIGARELLA
Hydrologie clinique et thérapeutique	PIERI
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie	BOYER
Neuro-chirurgie	ARNAUD
Obstétrique	CHOSSON
Toxicologie	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Pharmacodynamie aux Pharmaciens	GUILLOT

A MON PERE
LE DOCTEUR ALBERT ABOULKER

A MA MERE

A MON MARI

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. OLMER

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il fut notre premier maître dans
les hôpitaux.

Témoignage de notre profonde
reconnaissance pour tout ce qu'il
nous a appris et tout ce que nous
lui devons.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MONGES

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique Médicale à la Faculté

Il nous fait le grand honneur de
présider cette thèse.

Nous avons trouvé dans son service un fécond enseignement dont nous lui gardons une vive gratitude.

A MON JURY DE THESE

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. OLMER

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a donné le sujet de ce travail et nous a prodigué ses conseils. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur FIOLE
Monsieur le Professeur Agrégé CARCASSONNE
Monsieur le Professeur VIGNE
Monsieur le Professeur agrégé PIERI
Monsieur le Professeur OLMER
Monsieur le Professeur MONGES
Monsieur le Docteur CAMBON

Dont j'ai eu l'honneur d'être
l'externe.

Monsieur le Docteur PAGLIANO
Monsieur le Docteur JUGE
Monsieur le Professeur AUDIBERT
Monsieur le Professeur agrégé PIERI

— Chez lesquels j'ai eu l'honneur de
faire fonction d'interne pendant la
guerre.

A CEUX QUI M'ONT PRÉPARÉ AUX CONCOURS

Le Docteur PIERON

Interne des Hôpitaux

Le Docteur R. LIOTIER

Interne des Hôpitaux

In memoriam

Les Docteurs BOUDOURESQUES

GASCARD - REYNAUD

Chefs de clinique à la Faculté

A MES AMIS

OLIVIER BERNIER

J. ROGER

Interne des Hôpitaux

INTRODUCTION

Quand, au début du siècle, GILBERT et WEILL firent connaître en France la leucémie aiguë, celle-ci apparût comme une affection bien individualisée, autonome, à caractères tranchés et dont le diagnostic ne souffrait aucune difficulté. Sa nature infectieuse ne faisait alors de doute pour personne. Il peut sembler étonnant que 40 ans plus tard, tous ces faits puissent être remis en question.

A mesure que les observations se faisaient plus nombreuses, les caractères cliniques de l'affection perdaient de leur netteté, la leucémie aiguë présentait des masques divers ; il fallait, pour la diagnostiquer à coup sûr, s'appuyer sur des examens hématologiques détaillés et répétés. Mais dans ce domaine même le progrès des investigations ne simplifiait pas la question. Par l'exploration systématique des organes hématopoiétiques, on arrivait à découvrir des leucémies aiguës chez des sujets ne présentant ni les signes cliniques, ni même la formule sanguine typique de la maladie.

C'est ainsi qu'à côté de la forme classique, on décrit maintenant des formes aleucémiques, leucopéniques ou crypto-leucémiques.

Les cadres nosologiques de l'affection ont dû être remaniés au fur et à mesure de l'identification de nouvelles entités : agranulocytose, anémie aplastique, érythrémie aiguë, angine à monocytes, réticuloses aiguës.

Seul après 40 ans, le problème étiologique reste entier. Les travaux expérimentaux sur les leucoses animales lui

ont apporté une intéressante contribution, sans permettre toutefois de le résoudre.

Nous avons vu que, dès le début, l'étiologie infectieuse était celle qui retenait l'attention de la plupart des auteurs. C'est son étude que nous allons reprendre à la lumière de deux observations qu'a bien voulu nous communiquer le Docteur Jean OLMER, médecin des hôpitaux de Marseille, observations dans lesquelles ce problème se trouve posé de façon particulièrement troublante.

Nous avons divisé notre travail en trois parties :

La première est un rappel des caractères cliniques et hématologiques de l'affection, où nous insisterons surtout sur les acquisitions récentes dans ces deux domaines.

Dans la seconde, nous essayons de replacer la leucémie aiguë parmi les autres hémopathies nouvellement décrites et d'envisager ses rapports avec les processus d'hyperplasie et d'hypoplasie médullaire. Ce chapitre nous a paru nécessaire, car le problème étiologique ne peut être étudié avec fruit, qu'après une définition claire des limites de la maladie.

Dans une troisième partie enfin, nous envisageons, à l'aide des observations que nous avons pu rassembler, les rapports de la leucémie aiguë et de l'infection. Nous appuyons notre étude sur les données de l'expérimentation et de la pathologie comparée. Nous abordons ensuite le difficile problème de l'interprétation de ces faits, en mettant en évidence la notion du terrain, notion dont l'importance ne nous semble pas avoir été suffisamment mise en lumière.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La leucémie a été identifiée par BARTH et DONNÉ en 1839 ; puis WIRCHOW, en 1847, créa le terme de leucémie et distingua en 1851 la leucémie liénale de la leucémie lymphatique. Mais il faut attendre 1889 pour que EPSTEIN décrive le tableau clinique de la leucémie aiguë et pour que, en 1895, FRAENKEL en précise la formule hématologique.

En France les premiers, GILBERT et WEILL s'occupèrent en 1899 de cette question. Tous ces travaux suscitèrent d'immédiates discussions sur l'origine de la maladie, et sur son caractère myéloïde ou lymphoïde. La leucémie aiguë a été étudiée dans ses détails hématologiques et cliniques par SABRAZÈS, par EHRLICH, qui contribua par ses colorants à la précision des recherches hématologiques, par AUBERTIN, par BEZANÇON et LABBÉ, qui décrivent des leucémies myéloïdes et lymphoïdes, par BOUDET enfin qui, dans sa thèse de 1910, montra l'importance primordiale des cellules embryonnaires et fit de la leucémie aigue une maladie vraiment autonome. Depuis, de nombreux auteurs se sont attachés aux problêmes que pose cette affection : DI GUGLIELMO (1916), ACHARD et LEBLANC (1918) ; Thèse de BROUSOLLE (1921) ; LAVEDAN (Thèse de Paris, 1922).

Les recherches hématologiques furent illustrées par NAEGELI, PITTALUGA, LAMBLIN. Enfin, les modes d'exploration nouveaux des organes hématopoiétiques : ponction

sternale, ponction splénique et ganglionnaire, étude de la spléno-contraction, permirent à P.-E. WEILL, MALARMÉ, MERKLEN, SABRAZÈS, DEBRÉ et LAMY d'élargir le cadre nosologique de la leucémie aiguë et de préciser ses rapports avec les autres affections de la moelle osseuse.

Cependant, le problème étiologique posé par la leucémie aiguë reste entier. En France, CORNIL et DE VERNEJOUL, FLANDIN et LENÈGRE, LABBÉ et BOULIN ; à l'étranger : HENNING, BOUGIN et JONESCU, VOÏT et LANDER s'occupèrent spécialement de la question de l'étiologie infectieuse, question qui se trouva remise à l'ordre du jour par les études faites sur les leucémies animales et expérimentales par ELLERMANN et BANG, TROISIER et SIFFERLIN et par OBERLING et GUÉRIN.

RAPPEL CLINIQUE

I. DÉBUT.

Le début apparent de la leucémie aiguë est le plus souvent brutal, mais un interrogatoire minutieux révèle une période de durée variable, en général quelques semaines, durant laquelle le malade n'a pu noter aucun trouble précis, mais une fatigue générale extrême, de l'anorexie, un état anémique. L'existence de ce stade préleucémique est admise par la majorité des auteurs. ACHARD et LEBLANC l'avaient déjà noté. LEWIN, PENATI en ont apporté des observations particulièrement frappantes.

Parfois, certains symptômes qui appartiennent au tableau habituel de la leucémie aiguë apparaissent dès cette période : ainsi des adénopathies (LETULLE et JACQUELIN) des épistaxis. Parfois aussi, c'est un tableau d'anémie aiguë qui précède de plusieurs mois l'apparition de la leucémie (cas de SARAGEA et VALTER).

La leucémie aiguë se présente cliniquement comme une maladie infectieuse sévère, avec élévation thermique, frissons, courbatures, troubles digestifs faits de vomissements et diarrhée, et souvent des douleurs ostéo-articulaires. Parfois, ce début est monosymptomatique, et se fait par des signes bucco-pharyngés : angine d'allure nécrotique (prise souvent pour une diphtérie maligne) et stomatite ulcéro-membraneuse. D'autres fois, c'est un début dominé par les signes hémorragiques : épistaxis surtout, gingivorragies, métrorragies, hématuries.

II. PÉRIODE D'ÉTAT.

A la période d'état, la symptomatologie reste très variée, elle peut cependant se schématiser en un certain nombre de syndromes que nous allons décrire :

1. *Le syndrome infectieux* : La température est le plus souvent élevée entre 39 et 40 soit en plateau, soit avec de grandes oscillations accompagnées de frissons de type septicémique.

Le pouls est rapide, hypotendu ; on note souvent un souffle systolique de la pointe, sans doute d'origine anémique, parfois un souffle dans les vaisseaux du cou. Le malade est pâle, souvent subictérique, prostré, dyspnéique ; l'asthénie est intense ; l'anorexie complète les troubles digestifs souvent faits de nausées, de vomissements, d'une diarrhée fétide. L'abdomen est ballonné et douloureux. Les urines sont peu abondantes, chargées en urates et en acide urique, presque toujours albumineuses.

Malgré ce tableau d'aspect typhique, le malade conserve, quelque soit la gravité de son état, une lucidité complète.

2. *Le syndrome bucco-pharyngé* : Les altérations bucco-pharyngées sont fréquemment citées, s'observant dans 70 % environ des cas de leucémie aiguë.

Les lésions sont remarquables par leur tendance hémorragique et nécrotique, les lèvres sont fendillées, la langue est sèche et fuligineuse. La stomatite est la plus fréquente de toutes les lésions. Les gencives sont d'abord tuméfiées et vernissées, puis se recouvrent d'un enduit pultacé et s'ulcèrent ; le début de ces lésions se fait souvent au niveau du maxillaire inférieur, près des molaires, au niveau d'une dent cariée, et de là elles s'étendent à toute la mâchoire et peuvent gagner les

muqueuses palatines et jugales, entraînant parfois un noma typique ou une ostéomyélite du maxillaire inférieur. D'autres fois, le syndrome hémorragique domine, les gencives décollées saignent au moindre contact, le suintement est presque continu, donnant une allure scorbutique.

L'angine peut être soit précoce, soit secondaire aux infections buccales.

Les amygdales s'hypertrophient, parfois simplement érythémateuses, le plus souvent recouvertes d'un exsudat grisâtre qui s'ulcère; les piliers peuvent être érodés et les lésions gagnent alors le larynx, entraînant une dyspnée qui peut aller jusqu'à l'asphyxie.

Ces lésions bucco-pharyngées ont pour conséquence des adénopathies sous-maxillaires et cervicales, dont l'apparition précoce peut faire conclure à leur origine locale.

3. *Le syndrome hémorragique* : Les hémorragies les plus diverses ont été signalées, mais de toutes la plus fréquente est l'épistaxis, souvent précoce et amenant le malade à consulter, parfois profuse, nécessitant le tamponnement, les gingivorragies secondaires à la stomatite ou la précédant, plus rarement les hémorragies digestives, les hémoptysies, les métrorragies, les hématuries. La peau est presque constamment le siège d'un purpura dominant aux membres inférieurs et aux cuisses sous forme de larges ecchymoses spontanées ou de petites pétéchie plus ou moins confluentes. Les hématomes surviennent aussi à l'occasion d'un traumatisme léger ou d'une injection de sérum. On a signalé enfin des hémorragies rétinienne entraînant des altérations notables du fond d'œil, et des hémorragies au niveau du système nerveux central, qui seraient responsables des troubles neurologiques observés parfois au cours de la leucémie aiguë.

Ces hémorragies abondantes et récidivantes contribuent à anémier le malade, qui prend un faciès cireux et œdématisé.

4. *Le syndrome spléno-ganglionnaire* : Fait paradoxal, l'appareil hématopoiétique peut paraître, au premier abord, assez peu touché. Si la rate est presque toujours hypertrophiée, elle l'est dans la règle de façon modérée, dépassant à peine le rebord costal. Son bord inférieur est ferme et régulier.

L'hépatomégalie existe, mais à un moindre degré.

Les adénopathies sont très fréquentes et peuvent précéder l'augmentation de volume de la rate. Toutes les chaînes ganglionnaires peuvent être prises. Le plus souvent ce sont les ganglions sous-maxillaires et cervicaux, mais nous avons vu que dans cette localisation, il faut faire la part des lésions bucco-pharyngées. Les ganglions sont durs, de volumes variables, libres, roulant sous le doigt, lisses et indolores, ils ne suppurent pas. Ils siègent dans les différents territoires superficiels, mais peuvent atteindre aussi les groupes médiastinaux.

La moelle osseuse extériorise son atteinte, soit spontanément par des douleurs sourdes siégeant au niveau du tibia, des côtes ou du sternum, simulant parfois le rhumatisme ou l'ostéomyélite, soit à l'examen, par une douleur à la pression des os longs.

D'autres manifestations plus inconstantes sont parfois notées ; manifestations cutanées : leucémides assez analogues à celles des leucémies chroniques, ou présentant un caractère ulcéreux et nécrotique ; on voit aussi des éléments de gangrène localisés (MARCHAL), des phlébites, du priapisme, des pleurésies hémorragiques, des localisations viscérales extrêmement variées.

III. EVOLUTION.

Quel que soit l'aspect clinique, l'évolution est toujours rapidement mortelle en un ou deux mois par cachexie, hémorragies profuses, collapsus.

D'après la durée de l'évolution, on distingue des formes suraiguës, d'une durée de une à deux semaines, où domine en général le tableau hémorragique, des formes aiguës et des formes subaiguës pouvant se prolonger quelques mois. On peut voir des rémissions parfois de plusieurs semaines : ainsi dans les cas de P.-E. WEILL et COSTE, dans celui de PENATI. Cette rémission semble dans certains cas être due à l'influence de la thérapeutique : transfusions (P.-E. WEILL et ISCH WAHL), gluconate de fer et pyréthothérapie (LEMAIRE).

FORMES CLINIQUES

Tel est le tableau général de la leucémie aiguë, mais ces syndromes sont rarement au complet chez un même malade. Ils peuvent se combiner ou se succéder selon les modes les plus divers. Les signes les plus constants peuvent manquer, d'où le polymorphisme de l'affection; d'ailleurs, nous ne décrirons ici que les formes cliniques essentielles. Selon la prédominance de tel ou tel symptôme, on a classé des formes hémorragiques, des formes anémiques, des formes angineuses, des formes pseudo-typhiques, des formes pseudo-scorbutiques, des formes pseudo-appendiculaires ou rhumatismales, des formes nerveuses.

FORME DE L'ENFANT.

Nous n'étudierons avec quelques détails que la forme de l'enfant : Chez l'enfant, les aspects cliniques sont extrêmement variés :

Parmi les signes les plus fréquents, nous noterons l'importance de l'hépatosplénomégalie : la rate est énorme, peut occuper tout l'abdomen, comme dans un cas cité par LEREBoullet. L'hypertrophie ganglionnaire est marquée. On note parfois une hypertrophie du thymus ; par contre, le syndrome bucco-pharyngé manque souvent. Enfin, les douleurs articulaires sont fréquentes, faisant poser le diagnostic d'ostéomyélite ou de rhumatisme articulaire aigu.

Chez l'enfant, la période préleucémique est, semble-t-il, plus nette que chez l'adulte, la maladie prend le masque d'une anémie aiguë fébrile ou d'un syndrome hémorragique pour se résoudre dans un tableau de leucémie aiguë.

On a cité des cas chez le nourrisson et un cas congénital chez un nouveau-né issu de mère saine (BÉZY et CHATELLIER).

Ce bref rappel clinique suffit à mettre en lumière le polymorphisme de cette affection et les difficultés de son diagnostic sans le secours de l'exploration hématologique et du laboratoire.

Tel est le tableau classique de la leucémie aiguë, mais cette forme, malgré les diverses modalités selon lesquelles s'intriquent les syndromes décrits, est loin de résumer toute la symptomatologie de la leucémie aiguë.

ACQUISITIONS RECENTES

Grâce à la précision de l'investigation hématologique, on a pu ranger dans le cadre de la leucémie aiguë de nombreuses affections à caractère atypique ou mono-

symptomatique. Nous voyons en effet dans les observations récentes des tableaux cliniques qui, pour les anciens auteurs, n'auraient jamais évoqué l'idée de leucémie aiguë, des affections où manquent tous les éléments de la description classique et où, par contre, apparaissent et dominent des signes anormaux.

1. FORMES DOULOUREUSES.

On a récemment décrit de nombreux exemples de formes douloureuses. Dans les observations de DUMITRESCO et PETREA (1934), de DEBRÉ, LAMY, SOULIÉ et GABRIEL (1936), de BOULIN, ISCH WALL, UHRY et CHARCUSSET (1937), nous ne voyons ni angine, ni hémorragies, mais une affection fébrile avec douleurs ostéo-articulaires intenses, s'accompagnant même parfois de tuméfactions articulaires ou de tumeurs osseuses ; on porte le plus souvent le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu ou d'ostéomyélite : POYNTON et LIGHTWOOD ont observé en 1932 une petite fille traitée pour maladie de Bouillaud et anémie ; l'autopsie montra qu'il s'agissait de leucémie aiguë avec infiltration du périoste des os longs. Dans un cas de DUMITRESCO et PETREA (1939), les douleurs articulaires précédèrent de 4 mois l'apparition des signes cliniques de leucémie aiguë. Chez le malade observé par MILHIT, FOUQUET et DELORT (1939), il existait de véritables poussées d'arthrite avec gonflement et rougeur de l'articulation.

2. FORMES TUMORALES.

Les tumeurs se voient parfois au cours des leucémies aiguës. Une des plus intéressantes est l'hypertrophie du thymus : PIERRET, CHRISTIAENS et POPOFF (1939) en ont observé 14 cas chez l'enfant, et dans l'un de ces cas, l'hypertrophie thymique résumait toute la symptomatologie. On note aussi une tuméfaction de la glande sous-maxillaire (CHEVALLIER) ou un syndrome de MICKULICZ.

3. FORMES ANÉMIQUES.

Une place très importante doit être faite aux formes anémiques. Les observations ne se comptent plus où un malade se présente sous l'aspect d'une anémie grave résistant à la méthode de WHIPPLE, jusqu'à ce que l'hémogramme ou le myélogramme démontre l'existence d'une leucémie aiguë. Le tableau clinique rappelle l'anémie de Biermer, dyspnée d'effort, pâleur, légère hépatosplénomégalie, anachlorhydrie. Telles sont les observations de J. OLMER où la leucémie avait pris le masque d'une anémie gravidique, de MILHIT et LAMY, de MALLARMÉ où un malade, soigné pour anémie grave, mourut en 15 jours de leucémie aiguë ; enfin, nous trouvons des observations analogues citées par MERKLEN, WOLF et MELNOTTE (1933), LE RASLE et BOISVIN (1932), PENATI (1936)

3. FORMES HÉMORRAGIQUES.

Dans d'autres cas, on est amené par l'importance du syndrome hémorragique à porter le diagnostic de purpura ou d'hémogénie, et parfois à proposer la splénectomie : une évolution rapidement mortelle où se précisent les signes de leucémie aiguë vient montrer l'erreur de diagnostic (Observation de MILHIT, PAPAIOANOU et FOUQUET (1933). Lorsque l'hémorragie prend la forme d'une métrorragie, d'une hémorragie intestinale, ou d'une hématurie, la difficulté du diagnostic est plus grande encore.

5. FORMES ABDOMINALES.

Des troubles digestifs peuvent être les seuls à attirer l'attention. Ils conduisent parfois à une intervention chirurgicale : Dans l'observation de FLANDIN et LENÈGRE, dans celles de BENSIS et GOUTTAS (1932), de MASSOT et CAUDIÈRE, on posa le diagnostic d'appendicite aiguë ; dans celle de THIODET, le diagnostic d'occlusion intestinale.

6. FORMES NERVEUSES.

Des signes neurologiques extrêmement variés peuvent résumer toute la symptomatologie ; ce sont le plus souvent des hémorragies méningées, des paraplégies, des hémip légies.

Pour terminer, nous insisterons sur la fréquence de la pauvreté symptomatique du tableau clinique : fréquence des formes apyrétiques où un malade d'aspect floride vient, à pied, consulter le médecin ; fréquence plus grande encore des affections fébriles sans symptomatologie nette où on recherchera successivement la typhoïde et les autres pyrexies les plus habituelles.

Nous retiendrons de ce bref rappel combien les signes cliniques de la leucémie aiguë sont infidèles et variables. Si parfois l'affection se présente avec tous ses syndromes classiques, le plus souvent ses signes sont banaux et sans spécificité. La statistique de NÆGELI le prouve amplement, qui montre que sur 26 leucémies aiguës observées à la clinique de Zurich, un diagnostic clinique exact n'a été posé que trois fois. La clinique ne pourra pas nous donner la clef du diagnostic, qui reposera uniquement sur l'examen hématologique.

DONNEES HEMATOLOGIQUES

On pratiquera des numérations et des formules répétées, car le nombre des globules blancs et des globules rouges et la formule leucocytaire sont sujets à variations au cours de la leucémie aiguë ; on ajoutera à cet examen la splénocontraction, le myélogramme, et l'étude du système capillaire par la recherche des

troubles de la coagulation sanguine. L'examen hématologique permet d'établir un diagnostic ferme de leucémie aiguë.

Il montre l'existence d'altérations qui atteignent non seulement la série leucocytaire, mais aussi le système hématique tout entier.

L'HEMOGRAMME

Nous étudierons successivement les divers éléments de l'hémogramme de la leucémie aiguë, et nous les grouperons ensuite selon des formes hématologiques.

A) LA SÉRIE ROUGE.

L'anémie est constante, elle apparaît souvent déjà accusée lors du premier examen hématologique ; elle peut dominer le reste du tableau clinique, comme le montrent les observations de PILOD, avec 450.000 globules rouges, de LABBÉ et MERKLEN avec 1.000.000 d'hématies. Cette anémie suit en général une marche rapidement progressive que les transfusions n'arrivent à entraver que temporairement ; on a noté parfois une rémission complète, mais très passagère. Dans un cas de LAMBIN, une anémie grave de 1.200.000 G.R. rétrocéda complètement sous l'effet de la thérapeutique et le taux des hématies se maintint pendant plusieurs mois à 4.200.000. Des faits de ce genre ont été rapportés par JACKSON, PARKER, ROBB et CURTIS en 1931 et par HENNING en 1936.

Les variations du nombre des hématies s'accompagnent de variations du taux de l'hémoglobine, mais il n'y a pas toujours parallélisme : l'anémie peut être normochrome (30 % des cas), hyperchrome (45 % des cas), hypochrome (25 % des cas).

Les réticulocytes qui, chez le sujet normal, existent à un taux inférieur à 10 %, sont en général plus nombreux ici, sans cependant atteindre les chiffres que l'on trouve dans les anémies pernicieuses et dans les anémies aplastiques.

Le passage des érythroblastes dans le sang se fait dans plus de 70 % des cas, mais ils font parfois totalement défaut. Une réaction érythroblastique plaiderait pour FERRATA contre la nature lymphoïde de la leucémie aiguë. En résumé une anémie grave, progressive, de type hyperchrome et plastique est presque de règle.

B) LA SÉRIE BLANCHE.

1. *Variations quantitatives :*

Elles sont beaucoup moins importantes que ne le disent les classiques. Dans un tiers des cas, le taux peut être normal (formes aleucémiques) ou même diminué (formes leucopéniques). L'augmentation des globules blancs, reste le plus souvent modérée, la leucocytose ne dépasse 100.000 globules blancs que dans 20 % des cas.

Le nombre des leucocytes est d'ailleurs sujet à de très nombreuses variations ; en règle, la leucocytose suit une marche régulièrement progressive ; cependant, elle peut diminuer durant l'évolution de la maladie ou encore une phase leucopénique se place entre deux poussées de leucocytose.

2. *Variations qualitatives :*

Ce sont elles qui donnent à la leucémie aiguë sa physionomie propre. Ces variations sont caractérisées par la présence dans le sang d'éléments anormaux, de nature difficile à différencier tant au point de vue morphologique qu'au point de vue fonctionnel. Les observateurs qui les ont décrits ont essayé, par de nombreuses méthodes

de coloration, de préciser leur morphologie afin d'établir une classification et de déceler leur origine lymphoïde ou myéloïde. On peut déplorer ici la divergence des termes qui vient encore compliquer une question déjà assez complexe. Il semble actuellement prouvé que l'élément caractéristique est une cellule souche, à potentialité multiple, mais s'orientant le plus souvent vers le type myéloïde : Ce sont les myéloblastes de NAEGELI, ou hémocytoblastes de FERRATA, ou leucoblastes des auteurs français.

Il s'agit de cellules dont la taille varie de 12 à 20 microns, dont le noyau sphéroïdal, à cytoplasma faiblement basophile, se teintant de bleu de Prusse par le Giemsa, occupe les $4/5^e$ de la masse cellulaire. Il est le plus souvent vésiculeux, à chromatine lâche, constitué par des filaments en réseau, et renferme un ou plusieurs nucléoles plus ou moins basophiles.

En pratique, ces cellules présentent de telles modalités, que l'on a été amené à en décrire de nombreuses variétés.

Dans certains cas, ce sont de petites cellules à noyau très volumineux et à mailles de chromatine plus compacte, décrites sous le nom de microcytoblastes.

En dehors des leucoblastes typiques, le sang renferme de grandes cellules polychromatophiles à noyau polymorphe déformé par des échancrures appelés paramyéloblastes par NAEGELI et dysmorphokaryocytes par PITTALUGA. Elles sont caractérisées par une maturité inégale du noyau et du protoplasma et semblent appartenir en propre à la formule de la leucémie aiguë.

En dehors des cellules indifférenciées, on trouve des éléments qui, par des techniques appropriées, révèlent leur orientation. On emploie dans ce but la réaction des peroxydases et la recherche des variations du nombre des nucléoles. L'existence d'une peroxydase-réaction positive correspond à l'orientation myéloïde de la cel-

lule ; l'orientation lymphoïde est mise en évidence par la constatation d'un nucléole unique, d'une structure nucléaire plus irrégulière et plus grossière et d'une peroxydase-réaction négative.

On trouve aussi des éléments de la lignée monocyttaire, soit ayant l'aspect des monocytes du sang normal, soit monoblastes à cytoplasme déformé et à noyau uni ou polynucléolé. Ces monoblastes ont une peroxydase-réaction négative, contrairement aux monocytes normaux.

Nous n'insisterons pas sur les multiples formes anormales qui ont été décrites et se rencontrent parfois : cellules de RIEDER, hémohistioblastes de FERRATA, non plus que sur les inclusions pseudo-parasitaires comme les corpuscules de AUER, les corpuscules de SABRAZÈS et BONNEL.

Les autres éléments de la formule comprennent surtout des leucocytes granuleux parfois atypiques, et des monocytes. Un fait notable est l'absence, dans la formule sanguine, de formes de transition entre ces éléments plus ou moins mûrs et les formes embryonnaires caractéristiques de la leucémie aiguë. NAEGELI a particulièrement insisté sur ce point auquel il a donné le nom de *hiatus leucæmicus* ; il permet de différencier nettement leucémie aiguë et leucémie chronique.

CLASSIFICATION DES FORMES HEMATOLOGIQUES

Ces lésions leucocytaires peuvent s'ordonner suivant différents types. On a tenté, suivant que prédominait tel ou tel élément sur la lame, de classer les leucémies aiguës en leucémie lymphoïde, leucémie myéloïde et leucémie à monocytes. Mais cette classification ne doit pas faire perdre de vue que le fait essentiel reste l'immaturation cellulaire et l'incapacité des leucoblastes à donner issue à une lignée normale. Ce dernier argument a

amené certains auteurs tel que RUBNIK en 1932, à nier l'opportunité de toute classification ; il nous semble que ces difficultés indiscutables ne doivent pas empêcher de mettre de l'ordre dans les cadres hématologiques de la leucémie aiguë.

A l'heure actuelle, nous admettons que l'aspect totalement indifférencié n'est pas la règle. Il existe peut-être des leucoses de ce type, ce sont les leucémies à hémocytoblastes de FERRATA ; elles sont loin d'être comme le voudrait cet auteur, les plus fréquentes ; les recherches des ferments oxydants et la pratique systématique de la ponction sternale montrent que leur domaine doit être sérieusement restreint et qu'il s'agit le plus souvent du stade terminal d'une leucémie myéloblastique. Un obstacle important à la différenciation des leucoblastes est leur maturation cellulaire troublée, imparfaite, donnant naissance à des formes monstrueuses et polymorphes. De plus, le diagnostic hématologique ne peut être établi que sur l'examen d'une seule espèce de cellule, l'existence du *hiatus leucoemicus* nous privant de la possibilité de suivre la transformation de cette cellule, et de la caractériser à travers sa lignée tout entière.

a) *Leucoses myéloblastiques.*

Il paraît ressortir des travaux récents que la leucémie myéloblastique représente la majorité des cas. Son diagnostic sera fait sur la recherche des ferments oxydants et la formule nucléolaire.

On peut distinguer dans les myéloses aiguës des formes typiques et des formes atypiques, ces dernières particulièrement fréquentes, comprennent les formes à micromyéloblastes, à cellules de RIEDER et à paramyéloblastes de NAEGELI.

b) *Leucoses lymphoblastiques.*

Les leucémies aiguës à lymphoblastes ou lymphadénoses aiguës sont plus rares et offrent moins de variétés

que la myélablastose ; les atypies cellulaires sont moins fréquentes ; on a cependant décrit des leucémies à microlymphoblastes et paralympoblastes.

c) *Leucoses monoblastiques.*

Aux deux variétés classiques est venue s'ajouter depuis peu la leucémie à monocytes ou leucose monoblastique ; de très nombreuses observations en ont été publiées, mais les cas typiques demeurent rares, certains auteurs ayant tendance à faire le diagnostic de leucémie à monocytes sur la vue d'un seul examen hématologique et en l'absence de recherches complémentaires (ferments oxydants et formule nucléolaire), ils prennent des myéloblastes atypiques, comme les paramyéloblastes de NAEGELI pour des monocytes ou des monoblastes. Dans de nombreuses observations publiées comme leucémies aiguës à monocytes, on signale dans l'hémogramme une proportion importante de myéloblastes ou de cellules indifférenciées et NAEGELI a remarqué la fréquence de la transformation des leucémies aiguës à monocytes en leucémies à myéloblastes. LAMBIN, en 1937, a rapporté un cas de ce genre où le taux des monocytes tombe en 16 jours de 63 à 2, tandis que celui des myéloblastes s'élève de 8 à 73. Ne concluons pas cependant avec NAEGELI que la leucémie aiguë à monocytes n'est jamais qu'un aspect temporaire de la leucémie myéloblastique et que les soi-disant monoblastes ne sont que des myéloblastes monocytoïdes.

L'étude anatomo-pathologique, sur laquelle nous reviendrons, montre la fréquence de la réaction du système réticulaire, réaction qui permet d'admettre l'existence d'une leucose monoblastique ou tout au moins à prédominance monoblastique, en faveur de laquelle plaident les observations de BOEK et WEDE (1930), de CORNIL, de VERNEJOUL, PAILLAS (1936).

Pour donner un aperçu des fréquences relatives des

différents types de leucémie aiguë dont nous venons de parler, voici un tableau dressé par LAMBIN, sur cent cas qu'il a observé de 1925 à 1937 :

LAMBIN (1937)

Myéloses :

a) typiques	44
b) atypiques, dont : à micromyéloblastes	2
à leucoblastes	2
à cellules de RIEDER	1
à polynucléaires atypiques ..	1
	—
	50

Monoblastoses (leucémies dites à monocytes) 8

Lymphadénoses :

a) typiques	29
b) atypiques, dont à microlymphoblastes	4
	—
	33

Hémocytoblastoses

4

Cas non classables hématologiquement

5

LES FONCTIONS VASCULO-SANGUINES

1. LES PLAQUETTES.

La numération des plaquettes ne doit pas être faite selon la technique indirecte, c'est-à-dire en pratiquant sur les lames colorées au May-Grunwald un pourcentage entre les hématies et les plaquettes, car celles-ci ont tendance à se mettre en amas sur les lames ; aussi faut-il employer des méthodes directes suivant la technique d'ACHARD et AYNAUD, ou suivant celle de PAGNIEZ et MOUZON ; on obtient, de toute façon, des résultats approximatifs. Normalement, le nombre des globulins est de

200 à 400.000. Dans la leucémie aiguë, le taux des plaquettes est généralement abaissé, et cela d'autant plus que le syndrome hémogénique existe plus nettement.

2. LES ÉPREUVES SANGUINES.

L'existence de troubles dyscrasiques portant sur le système capillaire et la coagulation avaient déjà été notés dans les plus anciennes observations de leucémie aiguë. La description de l'hémogénie par P.-E. WEILL permit d'intégrer ces troubles dans le syndrome hémogénique. En fait, au cours de la leucémie aiguë, les épreuves sanguines révèlent, outre l'hypoplaquettose dont nous avons déjà parlé, un signe du lacet positif, un temps de saignement plus ou moins allongé, un temps de coagulation généralement normal, un caillot irrétrac-tile, ou une coagulation à type plasmatique. Ces troubles sur lesquels le premier AUBERTIN a insisté (1923), en les intégrant dans l'hémogénie de P.-E. WEILL, ont encore ceci de commun avec l'hémogénie essentielle, qu'ils semblent se présenter sous un aspect plus complet et plus typique chez la femme que chez l'homme.

On a noté parfois aussi un syndrome hémogéno-hémophilique, en particulier une augmentation anormale du temps de coagulation, comme dans les observations de JULLIARD et BLANCARDI, de MERKLEN et GOUNELLE.

Ces troubles peuvent, par leur intensité, faire méconnaître la leucémie aiguë qui est à leur origine, et nous voyons des observations où a été posé le diagnostic de *purpura fulminans* (MILHIT et LAMY) ou d'hémogénie constitutionnelle qui entraîna une splénectomie (MILHIT, M^{me} PAPAIOANNOU et FOUQUET), ou encore le cas d'une jeune femme, qui, à la suite d'abondantes hémorragies utérines, était sur le point d'être curettée, quand le diagnostic de leucémie aiguë fut posé.

L'EXPLORATION DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

Les examens hématologiques courants que nous venons d'étudier peuvent être mis en défaut par certaines formes de leucoses cryptoleucémiques. L'étude, par les moyens d'exploration récents, des organes hématopoïétiques nous montre que l'état du sang circulant est loin de refléter toujours les troubles de l'hématopoïèse.

Ces états cryptoleucémiques sont fréquents. Ils prennent souvent le masque d'affections diverses ; ils expliquent que le diagnostic de leucémie aiguë puisse être posé plus souvent et plus sûrement qu'autrefois, en présence de formes cliniques atypiques.

Chez l'enfant comme l'a montré DEBRÉ, les formes de leucémie cachée sont presque aussi fréquentes que les leucémies typiques aiguës (Observation de MILHIT et LAMY : forme anémique pure) ; (Observation de PAISSEAU avec tableau de douleurs rhumatoïdes, observations nombreuses de formes apyrétiques).

Ainsi MALLARMÉ note le cas d'un malade adressé à lui pour anémie grave hépato-résistante, qui présentait un hémogramme normal et où la ponction sternale révéla une myélose qui entraîna la mort du sujet en quinze jours.

1. LA SPLÉNO-CONTRACTION.

Pour remédier à l'insuffisance de l'hémogramme, BENHAMOU a proposé d'appliquer aux leucémies l'épreuve de la spléno-contraction adrénalinique ; moyen élégant, cette épreuve, dont nous ne décrirons pas ici la technique, provoque une chasse leucocytaire qui peut doubler le chiffre de la leucocytémie préexistante : Il n'y aurait pas dans la leucémie aiguë de chasse des plaquettes et des globules rouges, car la splénocontraction n'est pas

l'élément dominant ; il se produit surtout une chasse à partir des petits vaisseaux de la moelle osseuse, du foie et des autres organes. Cette vaso-constriction des vaisseaux des organes hématopoïétiques fait apparaître dans le sang périphérique des formes jeunes et indifférenciées ; LABBÉ, BOULIN et PETRESCO ont confirmé les utiles résultats de cette épreuve dans la leucémie aiguë ; par contre, LAMBIN a obtenu par la splénocontraction à l'adrénaline des résultats contradictoires et parfois paradoxaux, avec diminution des cellules indifférenciées.

2. LE MYÉLOGRAMME.

Le premier qui en eut l'idée fut PIANESE qui, dès 1903, fit des examens de la moelle osseuse par trépanation du sternum. La méthode n'entra dans le domaine pratique qu'en 1929 avec ARINKIN, qui fit les premières ponctions. La ponction se fait au niveau du sternum chez l'adulte, de l'épiphyse tibiale chez l'enfant.

L'étude de la moelle osseuse dans la leucémie aiguë a été faite par P.-E. WEILL, MALLARMÉ, DEBRÉ et LAMY. Si dans la leucémie typique, le myélogramme ne fait que confirmer le diagnostic déjà posé par l'hémogramme, dans les cryptoleucémies il prend toute son importance, en donnant avec certitude la clef du diagnostic.

Le myélogramme est formé presque uniquement de cellules souches ayant une apparence homogène, uniforme et monotone. Ils représentent 90 à 99 % de la formule qui est complétée par quelques rares polynucléaires granuleux, quelques normoblastes et éléments réticulo-endothéliaux.

L'hiatus leucæmicus est ici particulièrement net.

Les éléments du myélogramme ont une morphologie différente de celle des cellules souches du myélogramme chez un sujet normal. On observe fréquemment soit un leucoblaste petit, presque dépourvu de protoplasma, à noyau spongieux et vacuolé, soit un grand leucoblaste à

protoplasma clair et étalé, à noyau d'allure monocytaire. On observe aussi dans les cellules souches des inclusions, des granulations azurophiles ou basophiles (bâtonnets d'Auer). L'étude des myélogrammes apporte sa contribution à la classification des leucémies aiguës ; elle permet de mieux préciser le caractère des cellules souches par l'abondance du matériel cellulaire qu'elle met à la disposition de l'observateur ; elle confirme enfin la prédominance des formes myéloblastiques.

Quand l'examen de la moelle osseuse montre l'existence de figures cytologiques anormales distinctes du myéloblaste typique, on peut conclure de l'intensité de la réaction observée, qu'il s'agit de myéloblastes pathologiques : paramyéloblastes de NAEGELI.

Ces myéloblastes sont pathologiques aussi bien par leur multiplication excessive que parce qu'ils représentent un essai de maturation anarchique et avorté.

Le myélogramme montre enfin, comme nous l'avons déjà signalé, que la leucémie aiguë atteint aussi la série rouge, et on observera parfois une prolifération anormale des érythroblastes.

Lorsqu'on a soin de pratiquer des ponctions sternales répétées, les résultats obtenus par le myélogramme sont presque toujours suffisants pour établir un diagnostic ferme. Dans quelques rares cas cependant, ce n'est que l'examen anatomo-pathologique qui permet d'affirmer la leucémie aiguë.

3. PONCTION GANGLIONNAIRE - PONCTION SPLÉNIQUE.

En dehors des examens de moelle osseuse, on peut être amené, lorsqu'il y a hypertrophie ganglionnaire, à pratiquer une ponction qui montrera l'existence d'une forte réaction leucémoïde avec prédominance de leucoblastes. Nous avons vu cependant que l'hypertrophie des ganglions cervicaux pouvait avoir un caractère inflammatoire ; leur réaction manquera donc parfois de

spécificité. Par contre des angines, des phlegmons de l'amygdale peuvent s'accompagner d'adénites cervicales qui peuvent donner, au moins passagèrement, un adénogramme semblable à celui que l'on voit dans la leucémie aiguë.

La ponction de rate est un complément d'examen déconseillé par de nombreux auteurs, étant donné les risques d'hémorragie augmentés ici du fait du syndrome hémogénique caractérisé qui accompagne si souvent cette affection, mais elle sera parfois nécessaire. L'examen du sang splénique montre une énorme proportion de cellules jeunes, qui représentent même parfois la totalité des cellules. Cet examen donne des renseignements sur le caractère myéloblastique ou lymphoblastique, car il permet d'observer des cellules plus évoluées et dont l'orientation est déjà précisée.

L'observation de BRULÉ, HILLEMAND et AUDOLY (Soc. Méd. Hôp. Paris, 21 mars 1941), concerne un malade présentant des adénopathies multiples et une température élevée qui succomba rapidement. Les divers examens de sang et de moelle étaient restés négatifs ; la ponction des ganglions, de la rate et du foie montrèrent l'envahissement de ces organes par des cellules de type primordial à caractère lymphoblastique, à l'exclusion de tout élément de la série granuleuse, ceci expliquant peut-être l'absence de réaction de la moelle osseuse, même au stade terminal de la maladie.

Cette brève étude hématologique va nous permettre de résumer les caractères essentiels de la leucémie aiguë et de mieux la situer parmi les affections du système hématopoïétique.

La leucémie aiguë est une maladie de système ; elle touche l'origine même de l'appareil hémiformateur, ce qui nous explique qu'elle frappe également la série

blanche et la série rouge. Peut-être d'ailleurs, faut-il en chercher l'origine dans une atteinte du système réticulo-endothélial, principe directeur et source même de l'hématogénèse.

Dans les troubles apportés par la leucémie aiguë, on peut distinguer quatre points essentiels :

a) *La métaplasie*, c'est-à-dire l'extension de la fonction hématopoïétique débordant les cadres qui lui sont normalement assignés, envahissant tout le système mésenchymateux.

b) *La prolifération leucocytaire* excessive, dépassant les besoins de l'organisme et aboutissant à une hyperleucocytose souvent considérable.

c) *Le passage dans le sang circulant* d'éléments jeunes immatures qui, normalement, restent cantonnés dans les organes hématopoïétiques.

d) *L'immaturation* de la cellule leucocytaire, son incapacité partielle ou totale à accomplir l'évolution qui l'amènerait à la forme adulte normale. Ce dernier fait est capital. Il caractérise la cellule leucoblastique de la leucémie aiguë : soit que celle-ci reste au stade embryonnaire, soit qu'elle ébauche une différenciation, qui restera toujours incomplète et atypique. En effet, tous les autres caractères peuvent manquer. Dans la leucémie leucopenique, nous ne verrons pas la prolifération leucocytaire, dans la cryptoleucémie, il n'y a pas passage dans le sang circulant.

Ce trouble fondamental, l'immaturation, trouve son expression dans le classique *hiatus leucæmicus*, qui reste le plus sûr moyen de différencier la leucémie aiguë des leucémies chroniques et de certaines hémopathies voisines.

CHAPITRE II

LES CADRES NOSOLOGIQUES DE LA LEUCEMIE AIGUE

La leucémie aiguë présente, tant au point de vue clinique qu'hématologique une telle autonomie, qu'il peut sembler vain de vouloir la replacer dans son cadre nosologique, de vouloir de nouveau tracer des frontières entre elle et les autres affections sanguines d'évolution aiguë ou subaiguë. En effet, son évolution clinique la distingue nettement des leucémies chroniques, ses caractères hématologiques l'opposent aux affections leucopéniques, et aux syndromes de sidération médullaire.

En réalité, cette autonomie n'est qu'apparente. Les études récentes, sur lesquelles nous avons insisté dans notre chapitre clinique, la pratique systématique de la ponction sternale, nous ont montré dans la leucémie aiguë une affection qui atteint tout le système hémato-poïétique, parfois le système réticulo-endothélial, et qui peut, par là-même, contracter des rapports avec toute une série d'affections sanguines. De plus, les critères cliniques de la leucémie aiguë sont souvent absents. La prolifération cellulaire manque dans les leucémies leucopéniques, le passage dans le sang circulant des éléments jeunes ne se voit pas dans les leucoses aleucémiques. Seul persiste le caractère d'immaturité cellulaire.

Si nous faisons de ce caractère le seul critère valable de la leucémie aiguë, nous voyons son cadre s'élargir

considérablement ; ainsi définie, elle contracte des rapports avec les lymphoses et les réticuloses, avec tous les processus de prolifération et de sidération médullaire.

En élargissant le cadre de la leucémie aiguë, on pourra nous reprocher d'aller à l'encontre des progrès faits par l'hématologie pendant ces vingt dernières années, progrès qui ont abouti à l'individualisation de syndromes dont l'autonomie clinique n'est plus à discuter : agranulocytose de Schultz, anémie aplastique, aleucie hémorragique de Franck, anémie aplastique essentielle, érythroblastoses, réticuloses aiguës.

Nous allons essayer de montrer combien les limites entre ces dernières affections sont souvent mal tracées ; comment elles peuvent contracter des rapports complexes qui se jouent des cadres rigides de la nosologie, rendant toute classification hématologique fragile et souvent inutile.

A) RAPPORTS DE LA LEUCEMIE AIGUE AVEC LES PROCESSUS D'HYPERPLASIE MEDULLAIRE

Il est classique d'insister sur le caractère hyperplasique des modifications sanguines dans la leucémie aiguë, aussi commencerons-nous par examiner les rapports unissant la leucémie aux autres processus d'hyperplasie médullaire, et en particulier, aux leucémies chroniques.

1. LEUCEMIE AIGUE ET LEUCEMIE CHRONIQUE :

On a toujours opposé la leucémie aiguë aux leucémies chroniques. La leucémie chronique, à évolution lente et apyrétique, est caractérisée par l'apparition dans le sang circulant d'une masse souvent énorme d'éléments leucocytaires parvenus à un certain degré de maturité.

La leucémie aiguë, affection fébrile, évoluant rapidement vers la mort, est caractérisée par l'immaturation de ses cellules.

Les rapports qui unissent les deux affections ont été particulièrement étudiés dans un travail de J. OLMER et BOUDOURESQUES ; ces rapports peuvent se présenter selon deux modes :

1. Les poussées fébriles, avec ou sans modification de la formule sanguine, au cours des leucémies chroniques.

2. Les leucémies, chroniques par leur formule hématologique, prenant l'aspect clinique et l'évolution d'une leucémie aiguë.

1. LES POUSSEES AIGUES AU COURS DES LEUCÉMIES CHRONIQUES :

Elles ont été signalées en 1913 par AUBERTIN et GAILLARD ; depuis les observations se sont multipliées. Il s'agit de cas où une leucémie chronique, le plus souvent myéloïde, se complique de poussées aiguës fébriles qui peuvent être passagères ou terminales.

a) *Poussées terminales.* — On peut, dans ce cas, envisager la transformation d'une leucémie chronique en leucémie aiguë. Les modifications portent sur la formule leucocytaire où apparaissent de nombreux leucoblastes et sur le tableau clinique, qui est transformé par des signes bucco-pharyngés, une angine ulcéro-nécrotique, des hémorragies, l'apparition d'une température élevée, une évolution rapidement fatale.

Des cas de ce genre ont été décrits par AUBERTIN et GAILLARD (1913), par PAGNIEZ, COSTE et RAVINA (1924), P.-E. WEIL (1935), J. OLMER et BOUDOURESQUES (1937). Ces poussées aiguës peuvent ne se traduire que par une élévation thermique du type pseudo-palustre, avec appari-

tion dans le sang circulant d'éléments jeunes, sans qu'il y ait nécessairement parallélisme entre ces deux ordres de manifestations (MERKLEN, WOLF et MELNOTTE, 1932).

b) *Poussées aiguës passagères.* — Au cours d'une leucémie myéloïde chronique, on peut voir à une ou plusieurs reprises des poussées aiguës, celles-ci souvent faites d'une élévation thermique, d'une splénomégalie plus marquée, parfois de douleurs ; ces signes cliniques s'accompagnent d'une augmentation du nombre de leucocytes. Du point de vue hématologique, ces poussées aiguës sont de deux sortes : les unes sont marquées par l'apparition de formes jeunes, bigarrées, avec une faible proportion d'éléments embryonnaires (Telles sont les observations I et II de J. OLMER et BOUDOURESQUES, celles de CLERC et P.-E. WEIL).

Les autres présentent les signes cliniques d'une poussée aiguë sans transformation de la formule. Mais peut-être s'agit-il alors d'une réaction qui reste localisée aux organes hématopoïétiques sans envahissement de sang circulant. Ainsi, dans le cas cité par BARBIER et BOUCHET, la formule sanguine était restée celle d'une leucémie chronique typique, l'examen anatomique montra une hyperplasie considérable des cellules souches. Dans l'observation d'AUDIBERT, RAYBAUD et AMÉDÉO (1930), l'autopsie mit en évidence des cellules souches indifférenciées dans un nodule leucémique.

Quelquefois cependant, la poussée aiguë ne se traduit que par son tableau clinique, et on ne peut déceler, malgré la répétition des splénogrammes et des myélogrammes, aucune réaction leucoblastique (Observation de J. OLMER et BOUDOURESQUES).

Ces épisodes aigus au cours des leucémies chroniques sont d'un fâcheux pronostic.

Cependant, elles rétrocedent soit spontanément, soit le plus souvent sous l'influence de la radiothérapie.

2. LEUCÉMIES MYÉLOÏDES D'ÉVOLUTION AIGUE.

Dès 1904, SABRAZÈS attire l'attention sur l'existence de leucoses dont la formule sanguine est analogue à celle des leucémies chroniques, mais dont l'évolution a une apparence de leucémie aiguë. Depuis, de nombreuses observations sont venues confirmer ces faits. HENDERSON en 1927, cite le cas d'une malade qui mourut en 20 jours. PARLAVECCHIO, celui d'une leucémie qui évolua en trois mois avec fièvre de type continu. Des cas semblables ont été observés par DECROP en 1929, SALMONSEN en 1930, qui a vu chez un enfant de 5 mois une leucémie myéloïde évoluer vers la mort en un mois. AUDIBERT, RAYBAUD et AMÉDÉO observent chez un paludéen une leucémie myéloïde d'évolution aiguë sans leucoblastose sanguine. Enfin G. GIRAUD et G. GUIRAUD ont observé, en 1934, un cas de leucémie myéloïde d'évolution rapidement mortelle, à formule mixte lymphocytaire et myélocytaire, avec splénomégalie modérée et sans leucoblastose véritable. Il paraît donc évident qu'une évolution clinique aiguë peut coïncider avec une formule hématologique myélocytique. Un certain nombre de ces cas doit rentrer dans le cadre de la leucémie aiguë leucoblastique classique, car nous avons vu que l'état du sang circulant n'est pas toujours le reflet fidèle de l'état des organes hématopoiétiques, qu'une leucémie aiguë peut se traduire par un hémogramme semblable à celui d'une leucémie chronique, et que seul, dans ces cas, le myélogramme ou l'étude anatomopathologique peuvent montrer qu'il s'agit d'une leucémie aiguë à cellules indifférenciées. Dans l'observation d'AUDIBERT et RAYBAUD, la formule sanguine était strictement myélocytique ; l'autopsie a montré le caractère myéloblastique des infiltrations viscérales.

Dans la plupart des observations, la ponction sternale manque, ce qui permet de supposer que la majorité des cas de ce genre pourraient, avec un supplément d'examen, être classés parmi les leucémies aiguës. Cependant, dans un certain nombre d'autres cas, une évolution aiguë peut coïncider avec l'absence de leucoblastose médullaire.

Peut-être existe-t-il des leucémies aiguës avec ébauche de maturation leucocytaire, qui seraient des formes de passage entre la leucémie aiguë classique à cellules indifférenciées, et la leucémie myéloïde classique où la maturation est incomplète.

Nous concluerons donc avec J. OLMER et BOUDOURESQUES, « qu'il n'y a pas d'opposition absolue entre la leucémie myéloïde et la leucémie aiguë, mais que tous les degrés existent entre l'une et l'autre et qu'elles sont l'expression d'un même processus ».

II. LEUCEMIE AIGUE ET ÉRYTHROMYELOSE AIGUE

LEUBE, en 1900, décrivit sous le nom peu exact de leucanémie, une affection atteignant à la fois les hématies et les leucocytes. DI GUGLIELMO, en 1917, isole une affection qu'il considère comme étant l'homologue de la leucémie aiguë dans la série rouge. L'autonomie clinique de l'érythromyélrose, appelée maladie de DI GUGLIELMO, ne fait maintenant pas de doute ; elle a été particulièrement étudiée en France par P. CHEVALIER, PÉHU, MOURIQUAND.

Son tableau clinique est le suivant : Début rapide par asthénie, céphalées, douleurs fugaces. La fièvre s'installe rapidement et ne cesse plus jusqu'à la mort ; sa courbe

rappelle celle de la leucémie aiguë ; l'aspect général du malade est celui d'un grand anémique. Le syndrome hémorragique, le purpura sont constants. La rate est hypertrophiée, dure, lisse, sensible. L'hépatomégalie est moins marquée que la splénomégalie. Dans les formes pures, il n'y a ni adénopathies, ni syndrome buccopharyngé. L'évolution est très rapide, de 15 jours à 2 mois.

L'examen hématologique révèle une anémie de 2.500.000 à un million, la valeur globulaire oscille autour de 1.

Le fait essentiel est l'érythroblastose. On trouve de 3.000 à 250.000 érythroblastes ; ils se présentent à différents stades de maturation, mais pour DI GUGLIELMO, ce sont les basophiles, c'est-à-dire les plus jeunes qui prédominent, tandis que manquent les formes de transition entre l'érythroblaste et l'hématie adulte : c'est l'*hiatus érythémique* par analogie avec l'*hiatus leucoemicus*.

On a signalé la présence de paraérythroblastes, c'est-à-dire d'érythroblastes présentant des anomalies du noyau et du protoplasma, qui rappellent aussi les paramyéloblastes de NAEGELI.

La série blanche est ici peu touchée ; il y a parfois une légère leucopénie, mais la formule leucocytaire reste le plus souvent normale. Le syndrome hémogénique et l'hypoplaquettose sont fréquents.

Le médullogramme montre une réaction embryonnaire énorme de la série rouge, avec 60 à 80 % d'érythroblastes demeurés au premier stade de leur évolution et présentant une réaction basophile. Dans la série blanche, il y a diminution des granulocytes.

Par les ressemblances cliniques et par l'analogie des troubles hématologiques que l'on observe dans ces deux

affections, l'érythromyélose aiguë apparaît vraiment comme l'homologue de la leucémie aiguë :

Les *ressemblances cliniques* résultent d'une même évolution fébrile et rapidement mortelle, avec splénomégalie, hépatomégalie et syndrome hémogéno-hémorragique ; de plus, ces deux affections frappent avec prédilection les enfants et les adultes jeunes.

Les *troubles hématologiques* sont dans la série rouge et dans la série blanche calqués l'un sur l'autre : même immaturité des cellules, même hiatus entre les formes jeunes et les formes adultes, même dysembryoplasie, aboutissant à la formation de cellules anormales.

Cependant, le diagnostic différentiel entre ces deux affections dans leur forme classique reste facile : en clinique, on se guidera sur l'absence d'adénopathie et de signes bucco-pharyngés dans l'érythromyélose ; par l'examen de sang aidé de la ponction sternale, on mettra en évidence une érythroblastose pure ou presque pure dans la maladie de DI GUGLIELMO, une leucoblastose intense dans la leucémie aiguë.

La parenté de ces deux affections, l'identité des processus dysplasiques qui est à leur origine, explique l'existence de formes de passage et de formes mixtes.

Nous avons déjà signalé dans l'étude hématologique que la leucémie aiguë peut s'accompagner de réaction leucocytaire. DI GUGLIELMO note que l'on trouve parfois dans le sang « des éléments leucocytaires immatures traduisant un état réactionnel du système leucopoiétique et même une note leucémique » ; on observera alors une leucocytose atteignant parfois 30.000 globules blancs.

Cette « note leucémique », nous la retrouvons dans de nombreuses observations où sont décrites des adénopathies qui signent la réaction du tissu lymphoïde, des

angines et des stomatites ulcéro-nécrotiques, venant encore rappeler le tableau de la leucémie aiguë.

Ces formes de transition ont été décrites par LAZZARO en 1933. Dans son observation, il signale une angine, des adénopathies, une érythroblastose à 76 % avec 190.000 leucocytes et de nombreux myéloblastes.

BIANCHI, PECO et ACERVO en 1936, GERIOLA en 1937, et PENATI (1937) ont confirmé ces faits par des observations analogues. GIERKE a constaté l'existence chez un fœtus d'érythroblastose et chez un autre fœtus issu des mêmes parents d'érythroblastose associé à de la leucoblastose.

On peut, avec P. CHEVALIER, ranger ces cas sous le nom d'érythroleucémies aiguës ; on les classera en érythro-leucomyéloses aiguës lorsque domine l'érythroblastose et en leucoérythromyélose aiguë lorsque la réaction leucoblastique l'emporte.

La parenté des deux affections est encore soulignée par la présence dans certaines formules de cellules décrites par DI GUGLIELMO, comme des cellules migrantes primitives, qui ne sont pas autre chose que les hémohistioblastes de FERRATA. Dans certains cas, elles peuvent être considérées comme orientées vers la série rouge, dans d'autres cas, elles ressemblent aux cellules souche de la leucose aiguë et rappellent le myéloblaste, parfois, enfin, elles sont vraiment indifférenciées.

C'est l'existence même de ces myélomes à hémocyto-blastes que nous avons décrites précédemment sous le nom de leucémies à hémocyto-blaste, mais que l'on pourrait tout aussi justement décrire sous le nom d'érythrémies à hémocyto-blastes, qui révèle le lien et l'origine commune des leucomyélomes aiguës et des érythromyélomes aiguës.

Les rapports qui unissent ces hémocyto-blastes au système réticulo-endothélial, l'atteinte constante de ce système dans les érythrocytoses aiguës, son atteinte fréquente dans les leucémies aiguës sont encore des points qui

nous permettent de concevoir ces deux syndromes comme deux aspects divergents d'un même processus dysplasique.

B) RAPPORTS DE LA LEUCEMIE AIGUE AVEC LES PROCESSUS D'APLASIE MEDULLAIRE

LEUCEMIE AIGUE ET AGRANULOCYTOSE

Il peut paraître, à première vue, paradoxal de considérer les rapports de la leucémie aiguë, type des affections hyperplasiques, avec les aplasies médullaires. En effet, on ne saurait envisager deux affections plus distinctes que la leucémie aiguë typique et les processus d'aplasie caractérisée, telle l'agranulocytose de SCHULTZ. Dans l'une, le processus d'hyperplasie est manifeste, il se généralise dans tout le système hématopoïétique ; il en dépasse les bornes, les cellules souches envahissent le sang circulant. Dans la maladie de SCHULTZ, au contraire, la sidération médullaire est intense, la leucopénie est marquée, les éléments granuleux font défaut et il n'y a aucun signe de régénération leucocytaire.

De plus, la maladie de SCHULTZ est une myélose partielle n'atteignant que les granulocytes, sans altération de la série rouge, ni syndrome hémorragique.

Malgré ces oppositions fondamentales, il existe des points communs entre les deux affections. Tout d'abord dans le domaine clinique : leur allure de maladies infectieuses aiguës, d'origine généralement indéterminée, la fièvre, la profonde atteinte de l'état général, l'existence de stomatite gangréneuse et de nécrose pharyngée.

Ces ressemblances cliniques sont sans doute la résultante d'un processus pathologique commun aux deux

affections : l'absence dans le sang circulant de polynucléaires granuleux entraînant la sidération des moyens de défense de l'organisme. On a pu dire, à juste titre, qu'un leucémique meurt surtout d'agranulocytose.

Nous venons de voir que l'agranulocytose pure présente quelques analogies avec la leucémie aiguë : ces rapports seront plus étroits encore lorsqu'il s'agira des formes atypiques de ces deux affections.

A côté de la maladie de SCHULTZ existent des syndromes agranulocytaires caractérisés par une atteinte plus généralisée des éléments sanguins, entraînant outre la leucopénie, de l'anémie et de la thrombopénie ; ce sont des aleucies hémorragiques de FRANCK ou panmyélophisies. Ces aplasies médullaires sont parfois totalement aplastiques, parfois au contraire, elles s'accompagnent de leucocytose et d'une réaction myéloblastique : ce sont alors les agranulocytoses plastiques de COHEN, ou panmyéloses plastiques.

Par ailleurs, un grand nombre de leucémies aiguës ne s'accompagnent pas de leucocytose : ce sont les formes leucopéniques. Ceci nous permet d'envisager sous un angle nouveau les rapports de la leucémie aiguë et des agranulocytoses, mais auparavant nous allons essayer à l'aide de la clinique, de l'hématologie et des diverses techniques de laboratoire, de mettre en évidence les caractères distinctifs des deux maladies. Nous verrons ensuite si elles doivent être considérées comme deux processus opposés ou s'il y a place entre elles pour des formes de passage.

LE TABLEAU CLINIQUE

L'angine ulcéreuse, les tendances hémorragiques, l'anémie, sont communes aux deux affections ; le retentissement ganglionnaire est plus marqué dans les leucé-

mies, mais nous avons vu la fréquence des leucémies aiguës myéloblastiques sans adénopathie. L'existence d'une splénomégalie est en faveur d'une leucémie aiguë, cependant elle manque dans plus de 30 % des cas de leucémie aiguë, elle existe dans $1/5^e$ des agranulocytoses. Certaines manifestations cliniques ne se voient que dans la leucose : telles sont les douleurs articulaires, les localisations tégumentaires, la rétinite, les thromboses veineuses. Leur inconstance n'en font pas un élément important de diagnostic. La carence de la clinique est donc complète dans un grand nombre de cas ; cela n'est pas pour nous surprendre, vu le polymorphisme clinique et la pauvreté séméiologique qui est de règle dans la leucémie aiguë.

L'HÉMATOLOGIE

Dans les cas typiques, l'hémogramme suffit à confirmer un diagnostic. La lame de l'agranulocytose est pauvre en éléments cellulaires, elle ne présente que quelques rares leucocytes dégénérés ; la lame de la leucémie aiguë, au contraire, témoigne d'une prolifération intense. En fait les signes sont souvent moins nets.

1. *Modifications quantitatives.*

Nous avons déjà signalé l'existence de leucoses leucopéniques ; elles apparaissent chaque jour plus fréquentes, surtout depuis qu'on ne se contente pas de l'hémogramme pour poser un diagnostic. Une récente statistique de DEBRÉ nous montre que chez l'enfant, un tiers à peine des cas de leucémie aiguë s'accompagne de leucocytose ; le plus souvent, il existe une leucopénie notable. Les chiffres sont les suivants : 3.000 globules blancs (cas de RIMBAUD) ; 2.700 (DEBRÉ et LAMY) ; 1.400 (PAISSEAU et FERROIR) ; 1.000 (HALBRON, LENORMAND et JAIS), et même 800 (cas de DEBRÉ et LAMY).

De même qu'il existe des leucémies leucopéniques, on a signalé, plus rares il est vrai, des agranulocytoses avec leucocytose. COHEN a décrit des agranulocytoses et des panmyéloses plastiques. ROCH a signalé une agranulocytose avec 30.000 globules blancs, on trouve une leucocytose à 60.500 dans un cas de WILLI, à plus de 100.000 dans une observation de GLOOR.

Dans ces cas, le diagnostic différentiel avec la leucémie aiguë a un intérêt pronostic capital car, au cours des agranulocytoses, ces réactions leucémoïdes sont d'un bon pronostic et prouvent le pouvoir régénérateur de la moelle osseuse.

Nous venons de voir que le nombre des leucocytes n'est pas toujours un critère suffisant pour différencier les deux affections. L'évolution du chiffre leucocytaire au cours de la maladie sera souvent une indication plus utile. En règle, la leucose aiguë leucopénique le reste rarement au cours de toute son évolution ; elle se termine le plus souvent par une poussée leucémique. Dans l'agranulocytose, la leucopénie est en général progressive. Mais ici encore, les exceptions sont si nombreuses que toute classification étroite reste arbitraire.

DEBRÉ signale que dans un tiers des cas des leucémies aiguës leucopéniques, la leucopénie a été progressive, et présentait les caractères d'une leucopénie agranulocytaire (observation 17 de SABRAZÈS). Dans un cas de BOULIN, ISCH-WALL, UHRY et CHAROUSSET (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 4 juin 1937), le taux leucocytaire tomba progressivement de 4.500 à 1.500. De même dans les agranulocytoses, la leucopénie ne va pas toujours en s'accroissant, les réactions leucémoïdes qui se voient au cours des formes plastiques sont le plus souvent terminales.

Les modifications quantitatives des hématies ne sont pas plus caractéristiques. En effet, l'anémie progressive qui se voit avec fréquence dans la leucémie aiguë est un

signe constant de certaines formes d'hypoplasie médullaire comme l'aleucie hémorragique de FRANCK ; l'hypoplaquettose, qui est de règle dans la leucémie aiguë, se rencontre aussi dans les agranulocytoses aplastiques totales.

2. *Modifications qualitatives.*

L'étude des modifications qualitatives du sang va nous apporter, pour la différenciation de la leucémie aiguë et de l'agranulocytose, de précieux éléments.

a) *Les globules rouges* : Dans la leucémie aiguë, comme nous l'avons déjà signalé, il y a une anémie presque constante, généralement hyperchrome et plastique, s'accompagnant de signes de régénération globulaire et d'une érythroblastose notable. Dans l'agranulocytose, ou mieux dans la panmyélophthisie, l'anémie est de type aplastique, sans signes de régénération globulaire, sans passage d'éléments jeunes dans le sang circulant. Tel est le schéma classique ; nous allons voir qu'il ne correspond pas toujours à la réalité des faits.

Les manifestations anémiques de la leucémie aiguë peuvent revêtir les types les plus divers : anémie normochrome, anémie plastique de type Biermerien, comme dans le cas de J. OLMER, anémie hypoplastique ou aplastique parfois. Dans l'observation de COSTEDOAT (Soc. Méd. Hôp. Paris, 8 décembre 1933), nous voyons une anémie aplastique qui s'aggrave progressivement. Dans celles de DUMAS (Soc. Méd. Hôp. Paris, 1^{er} juin 1934) et de RIMBAUD et SERRE (Montpellier Médical, déc. 1941), il s'agit d'un type d'aleucie hémorragique.

Par contre, dans les agranulocytoses avec tendance à la régénération médullaire, l'anémie peut prendre un caractère plastique et hyperchrome. COHEN fait entrer dans sa classification des cas où existe une érythroblastose et une mégaloctose importantes.

Nous voyons donc que l'étude des modifications qualitatives de la série rouge ne nous apporte pas encore la solution du problème.

b) *Les globules blancs* : L'étude des modifications des globules blancs va heureusement nous être d'un plus grand secours.

Lorsqu'il existe dans les agranulocytoses des réactions leucocytaires, elles sont du type « formatif normal », c'est-à-dire que les globules blancs ont une évolution normale, adaptée à leur but. Il s'agit le plus souvent de polynucléose neutrophile. Cependant dans les formes graves, le processus réactionnel avorte, les globules blancs n'arrivent pas à maturité et l'on observe une prédominance des cellules jeunes. Nous notons dans une observation de DAVID, la présence de 410 lymphoblastes, dans l'observation 11 de SABRAZÈS, 90 % de cellules indifférenciées sur la lame. Ces cellules jeunes se différencieront de celles que nous avons décrites dans la leucémie aiguë par les caractères suivants : elles sont de type uniforme, leur morphologie est simple, et les formes immatures sont des formes jeunes, normales, semblables à celles que nous pourrions observer à l'examen du myélogramme d'un sujet sain. Les leucoblastes sont typiques, les mitoses sont rares et on ne note pas le processus dysembryoplasique si net dans la leucémie aiguë. Cette différenciation sera plus ou moins facile à établir suivant le type des cellules observées.

Lorsque la réaction est de type myéloblastique, la différenciation est généralement facile. Dans l'agranulocytose, les myéloblastes revêtent exceptionnellement le type de paramyéloblastes de NAEGELI, de micro. ou de macromyéloblaste ou de cellules de RIEDER. SABRAZÈS insiste sur le fait que les véritables inclusions cellulaires et en particulier les corpuscules d'AUER, ne se voient qu'au cours des leucémies aiguës. Mais cette affirmation est controversée par STODTMEISTER et BUCHMANN qui ont

retrouvé des paramyéloblastes et des corpuscules d'AUER sur des lames d'agranulocytose. Le *hiatus leucæmicus*, qui caractérise classiquement la formule hématologique de la leucémie aiguë devrait manquer dans l'agranulocytose plastique où se rencontrent toutes les cellules de la lignée leucocytaire, mais nous avons vu que dans les agranulocytoses graves, l'effort de régénération peut avorter, s'arrêter à des formes immatures et donner ainsi naissance à un *hiatus leucæmicus* caractérisé.

Notons enfin que certains disciples de NÆGELI, dont ROHR, ne voient pas dans l'*hiatus leucæmicus* un caractère constant de la leucémie aiguë.

La présence d'éléments mononucléés dans la formule peut rendre le diagnostic plus délicat encore. La mononucléose, en effet, est aussi bien un signe de leucémie aiguë monoblastique que d'agranulocytose. Il sera nécessaire d'examiner attentivement ces éléments car, dans bien des cas, on décrit comme mononucléaires des myéloblastes atypiques. Ainsi, dans l'observation de RIMBAUD et SERRE, un premier examen de sang montra une prédominance de mononucléaires, qui, à un examen plus attentif, se révélèrent être des leucoblastes. Dans un cas de PAISSEAU, FERROIR et GAUTHIER, une numération montrait 80 % de mononucléaires, qui étaient en fait des cellules souches. Il faut, dans ces cas, pour préciser le caractère des cellules, pratiquer des examens répétés et employer les réactions peroxydasiques.

Les caractères que nous venons d'énumérer seraient d'un intérêt capital si le sang circulant reflétait toujours exactement l'état des organes hématopoiétiques. Nous avons déjà vu qu'il n'en était rien et que les cas de cryptoleucémie ne se comptent plus. Le processus de prolifération leucocytaire reste souvent caché dans la profondeur des centres hémoformateurs ; la moelle osseuse peut être en pleine métaplasie, sans que l'hémogramme

nous révèle ce bouleversement. De plus, il semble que les cryptoleucémies aiguës s'accompagnent, plus volontiers que les autres formes, de leucopénie. On conçoit dès lors les difficultés du diagnostic entre cryptoleucémie aiguë à forme leucopénique et agranulocytose. Nous en avons un exemple dans l'observation de RIMBAUD et SERRE, qui décrivent une leucoblastose aiguë leucopénique dont l'aspect clinique et l'hémogramme est celui d'un syndrome agranulocytaire. Dans un cas de HALBRON, LENORMAND et JAÏS l'aspect clinique est celui d'une aleucie hémorragique, la numération montre 1.000 globules blancs dont 84 % de monocytes ; il s'agissait pourtant d'une leucose aiguë. Ces faits mettent en lumière la nécessité de la ponction sternale.

La ponction sternale.

La ponction sternale nous montrera dans l'agranulocytose une moelle aplasique, pauvre en éléments, ne contenant que quelques monocytes et de rares myélocytes dégénérés. Dans la leucémie aiguë, le myélogramme est envahi par des leucoblastes jeunes et atypiques. Dans l'immense majorité des cas, la ponction sternale va donc nous permettre d'établir un diagnostic, à condition que nous sachions éliminer les causes possibles d'erreur. Ces erreurs seront dues le plus souvent à l'existence d'une réaction plastique dans certaines agranulocytoses, réaction portant sur les myélocytes, les promyélocytes, parfois sur les myéloblastes. Dans un cas de HENNING, le myélogramme montre 60 % de myéloblastes, la guérison prouva qu'il s'agissait bien d'une agranulocytose ; dans un autre cas de JEDLICKA la myéloblastose s'élevait à 90 %.

Les leucoblastes peuvent, au cours des agranulocytoses, prendre des formes atypiques : dans un cas cité par JAÏS, les cellules indifférenciées étaient de taille variable,

présentaient des nucléoles et des mitoses anormales, en un mot avaient l'aspect de paramyéloblastes leucosiques. Nous voyons donc que, parfois, l'examen du myélogramme n'apporte pas une réponse précise. On a publié de nombreux cas où les auteurs avouent leur incapacité à poser un diagnostic ferme. Tels sont les cas de CLERC, de WAITZ et HOENER, de DARLING, PARKER et JACKSON (1936), de JAFFE (1933).

JAÏS conclut : « Une seule figure de myélogramme peut être aussi bien une leucémie aiguë qu'une agranulocytose qui se répare », mais par la répétition des ponctions sternales, nous constatons dans la leucémie aiguë un aspect fixe, toujours embryonnaire, dans l'agranulocytose, un aspect embryonnaire fugace, une immaturité cellulaire passagère.

Nous pouvons, dans des cas aussi complexes, nous appuyer sur l'examen anatomique. Dans la leucémie aiguë, les organes hématopoiétiques sont hyperplasiés, il se forme dans les organes et les tissus des foyers d'hématopoïèse. Les espaces de Kiernan du foie, les régions hilaires du rein, les espaces périvasculaires des poumons sont envahis par la prolifération leucoblastique.

Dans l'agranulocytose, on est frappé par la déchéance fonctionnelle des organes. On a noté cependant des infiltrations leucoblastiques, en particulier dans les espaces de Kiernan. Mais une observation attentive montre qu'il s'agit de cellules essaimées et non de foyers analogues à ceux qu'on trouve classiquement dans la leucémie aiguë ; cependant, au cours de cette affection, le processus hyperplasique peut parfois rester limité à quelques régions du squelette (Observation d'HALBRÖN, LENORMAND et JAÏS). Dans un cas d'agranulocytose, SABRAZÈS et SARIC ont noté une infiltration lymphoblastique des lobules hépatiques et des îlots lymphadénosiques dans le parenchyme rénal et pulmonaire. DENECKE,

HALLERMANN, PATRASSI, ROHR, NORDMANN, signalent des hyperplasies lymphoblastiques généralisées.

Le retentissement de la leucémie aiguë et des agranulocytoses sur le système réticulo-endothélial a été particulièrement étudié ces dernières années.

Dans la leucémie aiguë, la réaction réticulaire est très intense, intéressant le tissu conjonctif lâche où elle est à l'origine des formations hétéro-typiques périvasculaires ; les cellules réticulo-endothéliales sont orientées vers la formation d'hémocytoblastes qui se multiplient par mitoses ; elles ébauchent même parfois des différenciations myéloblastiques ou lymphoblastiques.

Dans les agranulocytoses, on voit les cellules réticulo-endothéliales se mobiliser et passer sous forme d'éléments monocytoïdes dans le sang circulant. On a noté parfois cependant des réactions généralisées du système réticulo-endothélial (ROVERSI, SABRAZÈS et SARIC). Toutes ces modifications sont difficiles à interpréter, et l'accord est loin d'être fait. SCHULTEN déclare qu'il n'existe aucun critère valable de différenciation, WAITZ et HOENER s'appuyent sur l'intensité de la réaction réticulaire observée dans leur cas pour le classer parmi les agranulocytoses. Ce même cas est considéré par RIMBAUD et SERRE, à juste titre nous semble-t-il, comme une leucose aiguë. Les réactions réticulo-endothéliales n'ont rien de spécifique et ne nous apportent pas les éclaircissements attendus. SABRAZÈS écrit : « la difficulté peut être si grande que, les pièces en mains, le diagnostic rétrospectif peut rester insoluble ».

Nous venons de passer en revue les faits qui rendent si souvent délicat le diagnostic entre la leucémie aiguë et les agranulocytoses. Examinons maintenant comment, malgré l'enchevêtrement des caractères hématologiques, on peut en pratique classer ces faits. Dans les cas les plus

fréquents, il s'agit de leucose leucopénique avec agranulocytose dans le sang circulant. Il semble que la perfection des méthodes d'exploration hématologique doit amener à restreindre le domaine des syndromes agranulocytaires.

Voyons dans la littérature quelques exemples de ces observations complexes où sous le nom d'agranulocytose ont été publiés des faits qui nous paraissent actuellement entrer dans le cadre de la leucémie aiguë.

Tel est le cas de FRIEDEMANN, de WYSHEGORODZEWA, celui de ANDRIEU, JAULMES et PASSA (Soc. Méd. Hôp. Paris, oct. 1933), qui s'intitule syndrome agranulocyttaire à forme typhoïde, avec anémie et syndrome hémorragique, et qui concerne en réalité une leucose aiguë. FILO passant en revue les cas d'agranulocytose attribués au pyramidon, relève de nombreuses erreurs de diagnostic : dans l'observation de NOMARUS, la myéloblastémie est de 48 %, dans celle de DE RENZI et GALLONÉ, de 77 %. Dans les cas de KIESLING, de HANSEN et DEDISCHEN, l'héмограмме avait au début un aspect agranulocyttaire, et se transforma ensuite par l'apparition de nombreuses cellules souches. Il semble que dans tous ces cas, les malades étaient atteints de leucémie aiguë avec des douleurs articulaires, qui sont, nous l'avons vu, un symptôme fréquent de cette affection, douleurs qui amenèrent à prescrire une thérapeutique par le pyramidon et à attribuer ensuite à cette thérapeutique des troubles qui n'étaient que l'expression d'une leucémie aiguë ignorée.

Il ne faut pas oublier que l'agranulocytose ne constitue qu'un symptôme ; l'absence de polynucléaires granulés peut se voir dans des affections diverses, elle peut être et n'est souvent que le signe qui nous masque une cryptoleucémie aiguë.

Ceci ne doit pas nous faire négliger les cas, il est vrai beaucoup plus rares, où une réaction leucémoïde apparaît au cours d'une agranulocytose véritable.

Ainsi l'observation de GLOOR, qui fut publiée sous le titre de leucémie aiguë myéloblastique curable, où nous voyons une leucocytose à 100.000 globules blancs avec nombreux leucoblastes, nous apparaît comme un syndrome agranulocytaire.

Dans une observation de HENNING, malgré un myélogramme contenant 60 % de myéloblastes, l'évolution se fit vers la guérison.

De semblables réactions leucémoïdes se rencontrent d'ailleurs dans les conditions expérimentales (RIEUX, JOSUÉ, DOMINICI), en particulier dans les streptococcies du lapin.

Les grandes analogies que présentent les tableaux cliniques, hématologiques, et même parfois anatomo-pathologiques de la leucémie aiguë et de l'agranulocytose ne doivent pas nous faire oublier qu'elles diffèrent essentiellement par leur physiopathologie. Comme le dit JAÏS : « Dans l'agranulocytose, la lésion primordiale initiale est une lyse portant sur les polynucléaires adultes; l'altération gagne de la superficie à la profondeur. Dans les leucoses, le processus est inverse, la cellule souche perd son potentiel de différenciation, la moelle est impuissante à produire des formes plus évoluées, l'altération va de la profondeur à la surface ».

Bien que cette conception nous semble exacte schématiquement, il ne faut pas négliger de signaler les faits qui viennent la contredire. De nombreux auteurs ne font pas de la destruction globulaire le substratum physiopathologique de l'agranulocytose et voient ce substratum dans une impossibilité de maturation du leucoblaste, dans une inaptitude de la moelle osseuse à donner naissance à des formes adultes. Telle est l'opinion de FRITZ-HUGH et KRUMBHAAR, de DARLING, PARKER et JACKSON (1936), de HENNING (1936), de CHALIER, de VOIT et LANDER. Tous ces auteurs insistent sur les liens qui unissent aplasie et hyperplasie et se refusent à opposer les deux

processus. Ils basent leur opinion tout d'abord sur des faits cliniques. Il existe de véritables formes de passage entre les deux affections. MIKULOWSKI observe chez un enfant de 4 ans une agranulocytose typique et curable, 6 mois plus tard l'enfant meurt de leucémie aiguë. PAROULEK, SEGERDAHL, EDERLÉ et ESCHÉ ont observé des cas semblables.

Le rôle étiologique de certains agents toxiques dans ces deux affections apporte encore des arguments troublants. Les sels d'or, le novarsénobenzol sont généralement responsables de syndromes agranulocytaires. Or, Marcel LABBÉ récemment rapportait l'observation d'une malade qui, traitée par le thorium X, le pyramidon et les sels d'or, présenta une agranulocytose, puis une leucémie aiguë.

C'est surtout au cours des intoxications par le benzol, type même des agents leucolytiques, que de pareils faits ont été observés. Les cas de leucémie aiguë postbenzolique de DELORE et BORGOMANO (1928), de PERRIN, KISSEL et PIERQUIN (1938), sont particulièrement instructifs.

Dans une observation de TZANCK et DREYFUSS s'intriquent un processus d'agranulocytose et de myéloblastose à 63 %. Les faits expérimentaux confirment la clinique et nous montrent que les agents leucolytiques, comme le benzol, sont capables de déclencher des leucoses aiguës.

Il semble que nous pouvons conclure avec JEDLIČKA que l'hypoplasie et l'hyperplasie ne sont que deux modes de réaction de la moelle osseuse aux agressions. La réaction se fera dans l'un ou l'autre sens pour des raisons souvent obscures où le terrain, la fragilité des centres hémoformateurs, les prédispositions individuelles doivent jouer un grand rôle. Nous n'en voulons comme exemple que cette observation de P.-E. WEIL et LACASAGNE où l'on voit un sujet travaillant à l'extraction de

corps radioactifs, succomber de leucémie aiguë, alors qu'un de ses associés est atteint d'une anémie aplastique mortelle.

C) RAPPORTS DE LA LEUCEMIE AIGUE AVEC LES RETICULO-ENDOTHELIOSES

Les réactions du système réticulo-endothélial sont communes à de nombreuses hémopathies ; elles atteignent une intensité particulière au cours de la leucémie aiguë et elles nous ont permis de mieux établir les cadres nosologiques de cette affection. Aussi envisageons-nous maintenant les rapports qui unissent la leucémie aiguë aux réticulo-endothélioses.

Si les réticulo-endothélioses sont de connaissance récente et semblent peu fréquentes, c'est sans doute parce qu'elles ont été souvent méconnues ou confondues avec d'autres affections. Les observations en sont de plus en plus nombreuses et permettent d'individualiser un groupe d'affections dont l'autonomie ne fait plus de doute. Parmi les travaux les plus récents, citons ceux de DUSTIN et O. WEIL, de LETTERER, de NAEGELI, d'OBERLING et GUÉRIN, l'ouvrage de PITTALUGA, le travail de SÉZARY et la thèse de BOULANGER (1941).

Nous diviserons les réticulo-endothélioses en deux groupes : les réticuloses pures sans modifications importantes de la formule blanche, les réticuloses associées à des altérations leucocytaires.

1. *Les réticuloses pures.*

On les observe rarement dans leur forme aiguë. L'uniformité habituelle du tableau clinique permet cependant d'en faire une description schématique :

Elle se voit surtout dans le premier âge où elles ont été décrites sous le nom de réticulose aiguë du nourris-

son avec purpura par LETTERER, AKIBA, TERPLAN, GUIZETTI, UHER, ROUSSY et OBERLING. Chez un enfant de 3 mois à 2 ans, apparaissent brusquement de la température, du purpura, une splénomégalie.

L'affection s'accompagne de manifestations infectieuses : otite, abcès axillaire, angine, et la mort survient fatalement en deux à dix semaines dans un tableau de septicémie.

Chez l'adulte, l'affection est plus rare, elle a été observée par UGRIMOW, RENNSTORFF, SÉZARY.

L'examen hématologique révèle de l'anémie, une légère leucopénie, et une monocytose modérée. L'autopsie montre une prolifération intense des éléments réticulaires dans la rate, les ganglions et le thymus, prolifération qui revêt l'aspect de plaques étendues et se développe aux dépens du tissu lymphoïde. Ces éléments réticulaires ressemblent à de gros macrophages. On peut rencontrer aussi une réaction myéloïde et des formations syncytiales (DUSTIN et WEIL).

2. Réticuloses avec modifications de la formule blanche.

La réaction leucocytaire peut, au cours des réticuloses, ne pas rester cantonnée aux organes hématopoiétiques, et se traduire par des modifications de la formule blanche. Les réticuloses avec leucémie ont été observées en 1913 par RESCHAD et SCHILLING qui les ont décrites sous le nom de leucémies à splénocytes.

La description des leucémies à monocytes a remis la question à l'ordre du jour, car c'est dans ces cas que la réaction réticulo-endothéliale est la plus marquée.

Le tableau clinique ne diffère en rien de celui d'une leucémie aiguë. L'héмограмme montre une monocytose importante, accompagnée d'une prolifération intense des éléments réticulés (RESCHAD et SCHILLING, MERKLEN et WOLF, BOCK et WIDE). Sur les coupes histologiques et

par les ponctions d'organe, on observe des images de transition entre les cellules réticulaires ou endothéliales des sinus et les monoblastes du sang circulant.

Des observations ont été rapportées par MARCHAL, MENDELSON, WISHEGORODZEWA. Nous citerons comme exemple l'examen histologique de l'observation de CORNIL, de VERNEJOL et PAILLAS :

« La coupe intéresse la totalité du ganglion. L'ordination folliculaire et sinusale est très modifiée, en ce sens que le ganglion n'est plus constitué que par une plage cellulaire homogène. Cependant, on peut reconnaître en certains points de la corticale des ébauches de follicules dans lesquels le centre clair a subi un développement considérable ; la zone lymphoïde est réduite à une mince couronne.

Le centre germinatif est constitué par des images cellulaires extrêmement polymorphes : grandes cellules à noyau clair dont la chromatine est finement granuleuse, et qui renferme un à deux nucléoles réfringents, à protoplasma basophile granuleux ; myélocytes à chromatine hypercolorable et condensée en granulations épaisses, lymphoblastes clairs et volumineux, lymphocytes et polynucléaires, mais surtout, grands réticulocytes, pâles à prolongements rameux, fins et anastomotiques, dont les noyaux monstrueux sont multilobés et parfois en mitose. Il existe également quelques lacunes sinusales qui renferment des globules rouges, dont le pigment se retrouve parfois à distance au milieu des plages de réticulose. La trame réticulaire est excessivement fine et délicate.

La couronne périphérique des follicules clos est constituée par des cellules plus évoluées, de type agranuleux monoblastes, à protoplasma relativement abondant ; le noyau moins chromophile que dans les lymphocytes, est plus ou moins lobé.

La partie médullaire du ganglion possède également une image histologique extrêmement polymorphe. Mais

ici la réticulose prédomine. Sur une trame fibrillaire ténue se disposent des histiocytes peu évolués, à noyau bourgeonnant et pâle, à protoplasme étendu, dont les limites sont diffuses.

Il existe un grand nombre de cellules endothéliales proliférantes qui circonscrivent des lacunes vasculaires néoformées. Les éléments giganto-cellulaires sont extrêmement nombreux, qu'ils soient formés aux dépens des réticulocytes ou aux dépens des cellules endothéliales. Leurs limites sont en général imprécises, et leurs noyaux bourgeonnants. Surajoutées à cette hyperplasie réticulo-endothéliale, qui forme le fond de la préparation, se disposent quelques cellules de la lignée lymphoblastique ou myéloblastique en moins grande abondance que dans les centres clairs des follicules clos. »

Cet examen histologique nous montre que, même au cours des leucoses aiguës monoblastiques, il existe une hyperplasie du tissu myéloïde. Mais ces formes n'ont pas le monopole des réactions réticulo-endothéliales qui peuvent s'observer, avec la même netteté au cours de la leucose myéloblastique.

Dans le cas de RIMBAUD et SERRE (1942), la prolifération des cellules réticulo-endothéliales s'accompagne d'une leucoblastose à type myéloblastique. Dans celui de WAITZ et HÖNER (1938), la réaction se traduit par la présence de cellules réticulaires volumineuses, dont certaines polynuclées ; il existe une myélablastose à 65 %. Dans l'observation de DUVOIR, POUMEAU-DELILLE et M^{lle} LINDEUX (1942), les ganglions sont formés d'une masse uniforme de cellules réticulo-endothéliales. Le myélogramme contient 25 % de cellules réticulo-endothéliales, 45 % de myéloblastes et de myélocytes. On peut voir au cours de leucoses lymphoblastiques de semblables réactions réticulaires. Nous en avons un exemple dans l'observation de RAYBAUD et JOUVE où existait une leucocytose à 32.000 globules blancs, avec 91 % de lymphoblas-

tes. L'examen anatomique donna les résultats suivants : « Architecture ganglionnaire bouleversée avec processus réticulaire très marqué, associé à une hyperproduction lymphoïde. Dans la rate, les cordons de BILLROTH sont envahis par des éléments libres : réticulocytes, dont certains rappellent le mégacaryocyte, cellules lymphoïdes. Dans la moelle osseuse, les lésions sont analogues ; le tissu myéloïde a disparu, remplacé par des lymphoblastes. Le foie est le siège d'une réaction kupférienne intense ».

Rapports nosologiques :

Quels sont, dans ces cas, les rapports qui unissent la leucose à la prolifération endothéliale ? Nous ne pensons pas que la réticulose soit un processus secondaire, consécutif à la destruction cellulaire (WIENBERCK) ou à une septicémie surajoutée (UHER) Si le phénomène est primitif, faut-il en chercher l'origine dans une leucémie avec réaction réticulaire ou dans une réticulose avec leucose terminale ? En réalité, ces deux systèmes, dont les corrélations fonctionnelles sont évidentes, semblent atteints simultanément. Les faits expérimentaux confirment cette manière de voir. Au cours d'expériences sur la leucémie des poules, OBERLING et GUÉRIN, TROISIER et SIEFFERLIN ont fait les constatations suivantes : le virus, au lieu de se fixer exclusivement sur les cellules sanguines, étend parfois son activité aux éléments tissulaires fixes, aux cellules réticulo-endothéliales. Le virus normalement hémotrope est devenu histiotrope. L'étude histologique montre des figures de réticulose systématisée ; les cellules de KUPFFER du foie prolifèrent et se disposent en travées compactes, formant un tissu réticulaire à mailles très serrées. Il existe parfois des figures nodulaires exclusivement composées par ce tissu. Dans la rate, la réaction réticu-

laire peut être diffuse ou se grouper en foyers au pourtour des housses de SCHWEIGER-SEIDEL. Dans la moelle osseuse, les cellules réticulaires prolifèrent et forment des plages étendues.

Dans certains cas, le processus déborde le cadre du système réticulo-endothélial, et intéresse les cellules endothéliales vasculaires des troncs veineux hépatiques et pulmonaires.

Ces lésions expérimentales sont exactement superposables à celles des réticuloses humaines, elles s'associent parfois à des modifications histologiques et hématologiques de leucémie typique ou de subleucémie.

OBERLING et GUÉRIN écrivent : « Parfois même, au fur et à mesure que s'affirme l'histiotropisme du virus par son action sur le système réticulo-endothélial, sa propriété de créer des syndromes leucémiques typiques s'atténue. Certes, des modifications sanguines se produisent encore : mais dans certains cas, si nous ne savions pas que nos lésions sont dues au virus leucémique, jamais nous n'oserions les faire entrer dans le cadre de la leucémie transmissible ».

Réticulose et leucémie sont donc deux processus parallèles et associés. La prédominance de l'une ou de l'autre altération semble due, comme le montrent les faits expérimentaux, soit à l'affinité du germe en cause pour l'un de ces tissus, soit plutôt à la susceptibilité particulière du sujet, ou à l'état de son système réticulo-endothélial.

Nous n'avons envisagé dans les pages précédentes, que les rapports importants de la leucémie aiguë avec les hémopathies voisines. Il nous faut dire encore quelques mots de certaines affections que nous n'avons pas citées. Tout d'abord, ne serait-ce qu'à cause de la classique erreur de diagnostic de TURK, de l'angine à monocytes ou adéno-lymphoïdite aiguë bénigne. Cette maladie est bien individualisée par les études récentes, et la découverte de la réaction spécifique de la maladie, par PAUL et BUNEL. Actuellement, son diagnostic avec la leucémie aiguë ne se pose plus.

Nous n'avons pas envisagé non plus les rapports de la leucémie aiguë et des anémies ; le plus souvent, l'anémie n'est qu'un symptôme au cours des leucémies, symptôme fréquent qui peut dominer le tableau clinique par la gravité de ses signes. Quant aux anémies maladies, nous les avons citées au cours des chapitres sur l'agranulocytose et sur l'érythromyélose. Reste la maladie de BIERMER, affection autonome, qui est à première vue sans rapports avec la leucose aiguë. Mais en se plaçant sur le terrain de la pathogénie, une comparaison nous paraît s'imposer. La maladie de BIERMER est, comme la leucose, une maladie essentiellement dysembryoplasi-que, expression de l'impuissance de l'organisme à produire des éléments sanguins morphologiquement et physiologiquement normaux. Comme le leucoblaste de la leucémie aiguë, le mégalo-blaste de l'anémie pernicieuse est une forme monstrueuse traduisant la viciation de toute la lignée hématopoiétique. L'hypothèse de la carence d'un facteur antianémique dans la maladie de BIERMER, hypothèse à laquelle les succès de la thérapeutique donne le plus grand poids, l'autonomie clinique de la maladie ont amené certains auteurs (MALLARMÉ), à supposer que dans la leucose aiguë, il existait une carence analogue, que des expériences bien conduites permettront peut-être un jour de déceler.

En définissant les rapports qui unissent toutes les atteintes aiguës de la moelle osseuse à la leucémie aiguë, nous pouvons plus aisément replacer celle-ci dans son cadre véritable ; nous voyons que ce cadre s'élargit chaque jour, faisant de la leucose aiguë une affection d'autant plus fréquente que ses caractères sont mieux définis.

Son individualité, la leucose aiguë la doit à son allure clinique si particulière, à ses caractères hématologiques aujourd'hui bien précis. Mais à cette autonomie affirmée par tant d'arguments, manque encore le critère étiologique, critère dont l'importance extrême n'est pas à souligner.

Bien des opinions ont été émises sur les causes de la leucémie aiguë. C'est au problème de ses rapports avec l'infection que nous allons consacrer notre dernier chapitre.

CHAPITRE III

LEUCEMIE AIGUE ET INFECTIONS

La leucémie aiguë, nous l'avons vu, est une affection qui pose de nombreux problèmes, parmi lesquels le problème étiologique est sans doute celui qui a fait naître le plus d'hypothèses et soulevé le plus de discussions, discussions qui n'ont abouti qu'à éclaircir quelques points de détail, laissant la question entière.

Dès la première description de la leucémie aiguë, l'origine infectieuse de la maladie est admise par la plupart des auteurs : GILBERT et WEILL, PRIBRAM et STEIN, TURK (1907), STERNBERG, NANTA et LOUBET.

BOUDET, en 1910, se range à cette opinion sans apporter de preuves nouvelles. BROUSOLLE, en 1921, dit : « Si nous nous sommes dispensé d'écrire dans ce travail un chapitre d'étiologie, c'est que nous n'aurions eu qu'à ajouter l'aveu de notre ignorance à celui que faisait déjà BOUDET en 1910 ».

Depuis, le problème a été reposé bien des fois. DECAS-TELLO, HENNING, SABRAZÈS, CORNIL, DE VERNEJOL et PAILLAS, J. OLMER en ont posé les principales données cliniques et hématologiques. Mais la pathologie comparée a apporté la plus grande contribution aux recherches étiologiques en étendant le champ de nos investigations, en offrant à notre étude une maladie reproductible presque à volonté.

Depuis les recherches fondamentales d'ELLERMAN et BANG, les travaux sur les leucoses animales se sont multipliés. Nous citerons en particulier ceux de P.-E. WEILL, d'OBERLING et GUÉRIN, de TROISIER et SIEFFERLIN.

Ces travaux, malgré leur indiscutable intérêt, n'ont pas encore apporté la solution du problème.

Nous n'avons pas la prétention d'apporter cette solution. Nous avons simplement l'intention, à propos de deux cas récemment observés par notre Maître, le Docteur Jean OLMER, médecin des hôpitaux de Marseille, d'étudier les rapports qui unissent la leucémie aiguë et l'infection.

Cette mise au point nous a paru nécessaire, car en parcourant la littérature, nous avons été frappés par un certain nombre de faits :

- La coexistence fréquente de la leucémie aiguë et des états infectieux.
- La diversité des interprétations que les auteurs donnent de cette coexistence.
- La fragilité des arguments invoqués en faveur de telle ou telle étiologie.

Une étude attentive des faits, dans leur complexité et leur diversité, nous a montré qu'on ne pouvait pas en donner une interprétation uniforme.

Nous diviserons notre étude en trois parties :

- Etude objective au point de vue clinique, hématologique et expérimental des matériaux que nous avons rassemblés.
- Exposé des hypothèses que suggèrent les observations.
- Discussion des hypothèses et essai d'interprétation des questions que soulève cette étude.

I. — LES FAITS CLINIQUES

Sur les quelques centaines d'observations de leucémie aiguë que nous avons étudié dans la littérature, nous en avons retenu environ 80 où se révélaient les rapports de la leucémie aiguë et des états infectieux. Nous en avons relevé 7 cas sur les 70 observations de la thèse de BROUSOLLE et 19 sur les 122 observations de la thèse de BOUDET. Ce pourcentage est important et devrait l'être davantage, car dans bien des cas, l'état infectieux reste méconnu, faute d'un interrogatoire minutieux, faute surtout d'examen de laboratoire suffisants et répétés, que l'évolution suraiguë de l'affection ne permet pas toujours de pratiquer. Les hémocultures en série, les cultures de ponctions d'organe (en particulier médullo-culture) augmenteraient certainement la proportion de leucémies aiguës intriquées de phénomènes infectieux. La fréquence déjà notable de ces cas suffit à démontrer l'intérêt de leur étude.

LA CONTAGION.

Faire de la leucémie aiguë une maladie infectieuse, c'est tout d'abord poser le problème de sa contagiosité. Un seul fait paraît être entouré de toutes les garanties, c'est la classique et déjà ancienne observation d'OBRATZOW (Obs. 45). Un infirmier de 32 ans, en excellente santé, soigne un malade atteint de leucémie aiguë ; un mois après, il succombe à une leucémie aiguë revêtant la même allure clinique que celle qui avait emporté le malade. Il n'existe pas d'autre observation probante de contagion ; cependant PAWLOWSKI cite le cas de

CASADO concernant une fillette de dix ans qui fut atteinte d'une leucémie aiguë, immédiatement après son père et sa grand-mère ; BIERMER aurait observé deux sœurs atteintes simultanément, EICHHORST un cas de contagion entre un père et un fils. En 1923, AUBERTIN et GRELLETY-BOSVIEL ont observé dans le quartier de l'hôpital Saint-Louis une petite épidémie de quatre cas présentant la même allure clinique : forme suraiguë, sans splénomégalie, ni adénopathies, et avec syndrome hémogénique net. MALLARMÉ a observé, en 1938, une recrudescence d'allure épidémique.

LES VARIATIONS SAISONNIÈRES.

Ces notions d'épidémicité ont amené certains auteurs à rechercher les variations saisonnières de l'affection. LAMBIN sur 54 cas, entre mars 1927 et mars 1934, en a observé 12 en janvier-février, 11 en mars-avril, 6 en mai-juin, 4 en juillet-août, 7 en septembre-octobre, 14 en novembre-décembre. La maladie serait donc beaucoup plus fréquente en hiver. INGELBRECHT HOLM, sur 95 cas observés dans les hôpitaux de Copenhague, a noté une fréquence deux fois plus grande pendant le semestre d'hiver que pendant le semestre d'été. Mais il n'a observé de variations saisonnières que chez l'adulte. Chez l'enfant, la fréquence serait la même pendant toute l'année. L'expérimentation animale confirme ces notions et nous montre que la leucose est plus fréquente en hiver pour la poule, uniformément répartie au cours de l'année pour le poulet.

Les infections

Passons maintenant en revue les différentes sortes d'infections que nous avons rencontré au cours de l'étude des observations de leucémie aiguë.

LES INFECTIONS BUCCO-PHARYNGÉES.

Les plus fréquentes sont les infections bucco-pharyngées : angines ulcéro-nécrotiques et ulcérations gingivales, dont nous étudierons plus loin le rôle pathogénique, mais qui font partie intégrante du tableau clinique habituel.

Certaines déterminations bucco-pharyngées méritent cependant une place à part, par leur caractère bien tranché d'infection aiguë. Tels sont les abcès de l'amygdale [VOIT et LANDER (Obs. 28), PONFICK (Obs. 44), PRIBRAM (Obs. 42), JULLIARD (Obs. 13), MARCHAL (Obs. 19)], les angines de Vincent caractérisées [WECHSELMAN (Obs. 58), MAS Y MAGROS (Obs. 18)], les abcès rétro-pharyngiens (BABONNEIX et TIXIER).

Nous notons ensuite la très grande fréquence des infections dentaires et sinusales ; sinusite maxillaire dans notre observation II, abcès dentaire [MEYER et FIESSINGER, KLEIN (Obs. 43), BACALOGU et ENACHESCO (Obs. 4), FLANDIN et LENÈGRE (Obs. 11), LABBÉ, BOULIN et BALMUS (Obs. 14), HENNING (Obs. 20), NAEGELI] ; accident de la dent de sagesse [MERKLEN et WOLF (Obs. 2)]. Ces infections peuvent s'étendre et donner lieu par exemple à des ostéomyélites du maxillaire [LIDZKA (Obs. 17), MAS Y MAGROS (Obs. 18)].

INFECTIONS CHIRURGICALES.

La fréquence des accidents bucco-pharyngés enlève à ces faits un peu de leur intérêt. Plus intéressantes sont les autres infections soit locales, soit générales, que nous rencontrons au cours de ces observations. Plaie de la main dans notre observation 1 (J. OLMER) et dans celles de VAQUEZ et FOY (Obs. 37), BRULÉ et HILLEMAND (Obs. 7), de RAVINA, de DEBRAY, MICHAUX et M^{lle} SAINTON (Obs. 34) ; piqure d'insecte à l'origine de multiples abcès sous-cutanés (KAHN - Obs. 39) ; panaris et adénite cervicale

suppurée (BOECHAT - Obs. 40) ; panaris de la main droite [BRULÉ et HILLEMAND (Obs. 7), PERRIN et KISSEL (Obs. 24)] ; phlegmon de la main avec adéno-phlegmon axillaire (JOSSEMAND - Obs. 54). Les manifestations les plus fréquentes se font au niveau de la peau, des muscles, du tissu cellulaire sous-cutané ; folliculite [BRULÉ et HILLEMAND (Obs. 7), PERRIN et KISSEL (Obs. 24)] ; pyodermites généralisées [LABBÉ, BOULIN et BALMUS (Obs. 14)] ; multiples abcès sous-cutanés (CORNIL, DE VERNEJOUL et PAILLAS (Obs. 3), KAHN (Obs. 39), SABRAZÈS (Obs. 26)] ; abcès musculaires (HENNING - Obs. 12) ; abcès périnéal (VOIT et LANDER - Obs. 28). Le malade de MERKLEN (Obs. 21) venait d'avoir un « abcès lymphangitique de la cuisse », celui de MARCOU et BIDEAU un abcès de la nuque.

Les suppurations ganglionnaires siègent surtout dans la région cervicale, mais elles peuvent se généraliser [CORNIL, DE VERNEJOUL et PAILLAS (Obs. 3), ADAMEK (Obs. 32), SABRAZÈS (Obs. 26), LEREBoullet (Obs. 16), MERKLEN et GOUNELLE (Obs. 22), NAEGELI]. —

Plus rares sont les otites [MIKULOVSKI (Obs. 31), LE RASLE et BOIVIN (Obs. 15), SABRAZÈS (Obs. 26)] ou otomastoïdites (LIDZKA - Obs. 17).

Ces foyers infectieux peuvent être multiples chez un même malade. Ainsi la malade de BRULÉ et HILLEMAND (Obs. 7) a présenté successivement une blessure à la main gauche, un panaris de la main droite, un abcès de la fesse et une folliculite généralisée. Celui de CORNIL, DE VERNEJOUL et PAILLAS (Obs. 3) des furoncles, une adénite inguinale suppurée, un adénophlegmon sous-maxillaire ; celui de LE RASLE et BOIVIN (Obs. 15) des escarres au niveau des lèvres, une otite double, des furoncles de la région lombaire et une suppuration ganglionnaire suivie de fistulisation ; celui de LIDZKA (Obs. 17) eut successivement une oto-mastoïdite et une ostéomyélite du

tibia. Enfin le malade de SABRAZÈS et SARIC (Obs. 26), présentait une stomatite putride, des abcès multiples et une otite.

INFECTIONS MÉDICALES.

Si ces infections chirurgicales sont les plus apparentes et celles qui « sentent le plus l'infection », les infections médicales se rencontrent aussi avec une certaine fréquence. Il s'agit surtout de maladies infectieuses, précédant l'écllosion de la leucémie aiguë.

Les fièvres éruptives sont souvent signalées : la scarlatine [DIMITRESCU, SEELIG (Obs. 50), STERNBERG], la rougeole [FUCHS (Obs. 47), MULLER (Obs. 51), JONA], la varicelle (HOUZEL), la vaccination jennérienne (DESMAREZ). Parmi les autres maladies infectieuses, citons la coqueluche [CONDAT, WARD, GAUTHIER, LEREBoullet (Obs. 16)], la diphtérie [STERNBERG, LESNE, HERXHEIMER (Obs. 41), SABRAZÈS (Obs. 26)], la méningite cérébro-spinale (HENNING), la Brucellose (TARAEV). Pendant la guerre de 1914-1918, on a vu la leucémie aiguë succéder à la fièvre des tranchées (NOBECOURT, GIRARD et RICHET) ou coïncider avec une spirochétose ictéro-hémorragique (SICARD et KINDBERG). La fièvre typhoïde a été souvent notée par CANTONI (Obs. 8). On a observé des séro-diagnostic positifs au paratyphique B [WOSWINKÉL et DUNZELT, CISI, PARVALECCHIO, CANTONI (Obs. 8)], des dysenteries bacillaires (JUILLARD et BLANCARDI), la grippe (REY, JAUBERT et LONGCHAMP), des infections pulmonaires : congestion pulmonaire gauche dans le cas de BRULÉ et HILLEMANN (Obs. 7), gangrène pulmonaire, compliquée de pleurésie purulente (JULLIARD - Obs. 13).

Parmi les infections chroniques, la tuberculose tient la première place (COLEY et HESVING, RIETTI, HIRSCHFELD). RIEUX a trouvé des follicules tuberculeux avec B. K. et cellules géantes au niveau des ganglions trachéo-bron-

chiques. WEILL et COSTE (Obs. 36) ont vu, à l'autopsie d'un malade mort de leucémie aiguë, une tuberculose miliaire des séreuses pleurales et péritonéales et une caséification massive des organes hématopoiétiques. MARCHAL (Obs. 19), COSTE (Obs. 10), QUENTIN, REDLICH, OGGIANI, P.-P. LEVY (Obs. 35), ont observé des cas de ce genre. MUHLBERG a observé une granulie, GELMANN des lésions tuberculeuses dans les ganglions.

Le paludisme est assez souvent noté : MOUSTARDIER, RIVOALEN, MONTAGNE et GOEZ, SALEUM et CICCALDI, FITCH, CHENEY. ADELHEIM a observé un cas après malariathérapie pour P. G.

La syphilis semble rarement observée. Cependant, SEZARY et DE FONT-REAUXX ont vu se développer une leucémie aiguë au cours d'une syphilis secondaire.

Enfin BROWN cite un cas ayant suivi une injection de sérum antitétanique.

Les germes

L'HÉMOCULTURE.

Au cours des états leucémiques, les auteurs se sont efforcés de retrouver les germes, responsables selon eux, soit de la leucémie proprement dite, soit de l'état infectieux surajouté. C'est surtout par l'hémoculture que des microorganismes ont été isolés. Dans les cas où elle est positive, on trouve le plus souvent du streptocoque (24 Observations). Un streptocoque hémolytique a été trouvé par BOUCIN et JONESCU (Obs. 5), FLANDIN et LENÈGRE (Obs. 11), PERRIN et KISSEL (Obs. 24), RAYBAUD et JOUVE (Obs. 25), SARAGEA et VALTER (Obs. 27). Un streptocoque dont les caractères bactériologiques ne sont pas confirmés, a été isolé par BACALOGLU et ENACHESCO (Obs. 4), BRODIN et DUMAS (Obs. 6), CHEVALLIER (Obs. 9),

HAUSHALTER et RICHON (Obs. 53), BEZY, ERB Junior, EPPENSTEIN, MAC CREA (cas 1). Le streptocoque a été isolé dans trois cas par PETER HOLST. En dehors de ce germe, le staphylocoque est retrouvé 4 fois [LABBÉ et BOULIN (Obs. 14), ROUX et LAUNOIS (Obs. 46), HERTZ (Obs. 59), ZINGLER et JOCHMANN] le colibacille 8 fois [HENNING (Obs. 12), FRAENKEL (Obs. 52), DEBRÉ, PICOT (Obs. 49), SABRAZÈS (Obs. 26), JUNGSLUTH, MILHIT et LAMY (Obs. 33)], le pneumocoque par HENNING (Obs. 20), le proteus par PICOT (Obs. 49).

L'hémoculture a mis parfois en évidence des germes associés : association de staphylocoque, streptocoque et pneumocoque (PAROULEK - Obs. 23), de streptococcus viridans et de pneumobacille (LENÈGRE).

PRÉLÈVEMENTS DIVERS.

Les hémocultures ont été complétées par d'autres recherches : ponctions de ganglions suppurés, qui a permis d'isoler du staphylocoque [BOECHAT (Obs. 40), CORNIL et DE VERNEJOUL (Obs. 3)]. Dans un cas de MARCHAL, M^{lle} BRUN et GRUPPER (Obs. 19), la culture d'un fragment ganglionnaire a permis de mettre en évidence au 22^e jour des corps bacillaires fuschinophiles avec granulations acido-résistantes ; les phases de la culture reproduisent le cycle évolutif du virus tuberculeux.

Dans des abcès sous-cutanés, HENNING (Obs. 12), a retrouvé du staphylocoque, et VOIT (Obs. 28) du colibacille dans une suppuration périnéale.

L'ensemencement de la gorge a décelé divers germes : bacilles diphtériques [SABRAZÈS (Obs. 26), MULLER (Obs. 50)], streptocoques (TREMOLIÈRES - Obs. 30), pneumocoque (PAROULEK - Obs. 23), association fusospirillaire de Vincent (ANNES DIAS, WECHSELMANN - Obs. 58).

Dans un cas de JULLIARD (Obs. 13), le liquide pleural contenait une association de colibacille, de staphylocoque et de pneumocoque.

CONSTATATIONS NÉCROPSIQUES.

A l'autopsie, on décèle souvent des microorganismes divers, mais étant donné la pullulation microbienne post-mortem, ces faits sont de peu de valeur. Cependant, l'autopsie fournit parfois d'utiles renseignements : JUNGSBLUTH a découvert une endocardite streptococcique, HERTZ (Obs. 59), un épanchement péricardique et un abcès du rein, d'où il a pu isoler du streptocoque. Par ponction cardiaque après la mort, BACALOGU (Obs. 4), a pu cultiver du streptocoque. PICOT (Obs. 49), a trouvé du colibacille, du staphylocoque et du proteus, FABIAN de nombreux cocci.

MÉDULLO-CULTURE.

L'étude des accidents infectieux au cours de la leucémie aiguë retirerait le plus grand profit de l'extension d'un procédé peu employé encore : la médullo-culture; c'est, semble-t-il, la méthode de choix dans une affection qui frappe électivement la moelle osseuse.

La médullo-culture a surtout été pratiquée dans les septicémies où elle a donné à CARNOT, LAVERGNE et MALLARMÉ d'intéressants résultats, se montrant souvent plus sensible que l'hémoculture. Dans l'agranulocytose, LEMIERRE a signalé des médullo-cultures positives ; VOIT et LANDER (Obs. 28), ont trouvé dans une leucémie aiguë la moelle osseuse bourrée de germes ; dans le cas n° 1 de J. OLMER, la médullo-culture a permis d'isoler un streptocoque.

Mode d'apparition des accidents infectieux

Les maladies infectieuses précèdent en général d'assez longtemps l'apparition de la leucémie aiguë ; parfois cependant, elles coexistent. Ainsi, dans le cas de GAUTHIER, la leucémie aiguë suivit immédiatement une coqueluche ; dans un cas de LEREBoullet (Obs. 16), elle apparut au deuxième mois de l'évolution de cette maladie. DIMITRESCU cite une leucémie aiguë qui débuta au 45^e jour d'une scarlatine ; dans l'observation de SEELIG (Obs. 50), une néphrite scarlatineuse était encore en évolution. MULLER (Obs. 51), cite une leucémie aiguë apparue au cours d'une éruption de rougeole.

L'ordre chronologique est plus difficile encore à préciser lorsqu'il s'agit d'accidents septiques. Un abcès, une suppuration marque, semble-t-il, le début de l'affection. Mais nous savons la fréquence d'un stade préleucémique asymptomatique ; comment pourrions-nous alors affirmer que cet accident n'est pas déjà une complication de la leucémie évoluant à bas bruit depuis déjà quelque temps. Dans le cas de la septicémie, la rareté des hémocultures, qui le plus souvent ne sont faites qu'à un stade terminal, le tableau clinique de la leucose, analogue en bien des points à celui d'une septicémie, ne permettent pas d'assigner un début précis aux phénomènes infectieux.

Ces réserves faites, il nous a semblé, d'après les observations que nous avons étudié que nous pourrions établir ces rapports chronologiques selon trois types, cette sorte de classification n'ayant d'ailleurs aucune prétention pathogénique.

I. — *Les accidents septiques précèdent d'assez loin le début de la leucémie aiguë. Il s'agit surtout dans ces cas*

d'accidents bucco-pharyngés, d'angines à répétition [SABRAZÈS (Obs. 26), VOIT et LANDER (Obs. 28)], d'une angine de Vincent (WESCHELBAUM - Obs. 58) ; MAS Y MAGROS (Obs. 18), note la préexistence d'une angine de Vincent, guérie depuis 45 jours.

On relève très souvent des accidents dentaires : denture en mauvais état, abcès fréquents, accident de la dent de sagesse (MERKLEN et WOLF - Obs. 21).

La furonculose se retrouve dans les antécédents de très nombreux malades. Un malade de LEREBoullet (Obs. 16), présentait de la furonculose depuis plusieurs mois, un malade de MERKLEN et GOUNELLE (Obs. 22), soigné pour furonculose avait eu, au moment de cette poussée, un examen hématologique qui n'avait révélé aucun trouble ; peu après, se déclara une leucémie aiguë. Un cas analogue est cité par NÆGELI.

II. — *Les accidents septiques peuvent marquer le début apparent* de la leucémie et semblent l'avoir déclanchée.

L'affection débute par un abcès dentaire [KLEIN (Obs. 43), LABBÉ (Obs. 14), HENNING (Obs. 12)] ; par un abcès de l'amygdale [JULLIARD (Obs. 13), PONFICK (Obs. 44)] ; une éruption de furoncles [CORNIL, DE VERNEJOL et PAILLAS (Obs. 3), ADAMEK (Obs. 32)] ou succède immédiatement à une inoculation septique : plaie de la main (Obs. 1 de J. OLMER), VAQUEZ et FOY (Obs. 37), piqûre au cours d'un pansement septique (BRULÉ et HILLEMAND - Obs. 7), panaris (BOECHAT - Obs. 40), phlegmon de la main (JOSSE RAND - Obs. 54), piqûres d'insecte (KAHN - Obs. 39). Dans certains cas, l'hémoculture se montre très tôt positive (FLANDIN et LENÈGRE - Obs. 11).

III. — *Les accidents septiques débutent durant l'évolution* de la leucémie aiguë. Il nous a paru, au cours de notre étude, que c'était la modalité la plus fréquente.

L'hémoculture ne devient positive qu'assez tard, au deuxième mois, dans l'observation de BOUCIN et JONESCU (Obs. 5), le dernier jour de la maladie dans celle de PERRIN et KISSEL (Obs. 24) ; à la troisième semaine, dans un cas de BRODIN et DUMAS (Obs. 6).

Les accidents bucco-pharyngés peuvent ne survenir qu'à un stade avancé de l'évolution. Un abcès de l'amygdale apparaissant à la troisième semaine (PRIBRAM - Obs. 42), nécrose tardive du maxillaire inférieur (MAS Y MAGROS - Obs. 18).

Les suppurations aussi sont souvent tardives. HENNING (Obs. 12), BRULÉ et HILLEMAND (Obs. 7), notent des suppurations multiples à la dernière période de la maladie ; VOIT et LANDER (Obs. 28), ont observé un abcès périnéal après quinze jours d'évolution. Dans l'observation de LABBÉ (Obs. 14), une pyodermite apparaît au huitième jour d'une leucémie suraiguë. Plus caractéristique encore est le cas de CORNIL, DE VERNEJOUL et PAILLAS (Obs. 3) où les suppurations ganglionnaires successives marquent l'évolution de l'affection ; celui de LE RASLE et BOIVIN (Obs. 15), où les accidents infectieux (otite double, furoncle de la région lombaire, fistulisation ganglionnaire), se déclarent au deuxième mois d'une affection restée jusque-là apyrétique.

Influence des infections

Nous allons examiner maintenant, d'une part les réactions particulières d'un organisme atteint de leucémie aiguë vis-à-vis de l'infection, d'autre part les influences de l'infection sur les caractères cliniques et hématologiques de la maladie.

Dans quel type de leucémie aiguë verrons-nous apparaître le plus souvent des accidents infectieux ? D'après notre statistique, en nous basant sur les observations

dont le diagnostic hématologique a été posé de façon précise, nous trouvons 28 leucoses myéloblastiques, 14 leucoses lymphoblastiques, 12 leucoses monoblastiques. Ceci correspond sensiblement à la fréquence relative habituelle des diverses variétés, avec toutefois une légère augmentation de la proportion des formes monoblastiques. Nous n'en concluons pas, sachant les difficultés de la différentiation hématologique des monoblastes et des myéloblastes, que les leucoses monoblastiques présentent plus que les autres des rapports avec l'infection.

L'étude de la numération leucocytaire ne montre pas de caractères propres aux formes accompagnées d'accidents septiques. Nous notons aussi bien des leucoses avec leucocytose considérable [230.000 : P.-E. WEILL (Obs. 29), 320.000 : JOSSEMAND (Obs. 54), 280.000 : BACALOGU et ENACHESCO (Obs. 4)], que des leucoses aleucémiques [6.000 : SABRAZÈS (Obs. 23), 8.000 : LE RASLE et BOIVIN (Obs. 15), ou franchement leucopénique [3.000 : DEBRÉ, 1.800 : PERRIN et KISSEL (Obs. 24)].

I. — *Au point de vue clinique*, l'infection n'implique pas toujours, comme on pourrait s'y attendre, une évolution écourtée. On note des cas subaigus : 3 mois [SARAGEA et VALTER (Obs. 27), HAUSHALTER et RICHON (Obs. 53)], 4 mois [SABRAZÈS (Obs. 26), WESCHSELMAN (Obs. 58)], 5 mois (HENNING - Obs. 12), 6 mois (BOUCIN et JONESCU - Obs. 5). Les cas suraigus paraissent cependant plus fréquents que dans les conditions normales. Sur 50 observations, on note 15 cas où l'évolution a été de 15 jours ou moins ; dans 3 cas, elle a même pris une allure foudroyante : 5 jours (JULLIARD et BLANCARDI), 4 jours (HERTZ - Obs. 59) et 3 jours (COSTE - Obs. 10).

Poursuivant l'étude clinique, essayons de voir maintenant si les états infectieux modifient de façon notable le tableau habituel de la leucémie aiguë. Mais les obser-

vations détaillées sont trop rares pour que nous puissions établir une statistique rigoureuse.

Les phénomènes d'allure infectieuse (angine ulcéro-nécrotique, fièvre élevée), qui font parfois défaut au cours de certaines leucoses, sont ici à peu près constants. Ces signes se révèlent souvent au moment où apparaissent les accidents infectieux ; ainsi dans l'observation de BOUCIN et JONESCU (Obs. 5) ; ce n'est qu'au deuxième mois que la fièvre s'installa, en même temps que l'hémoculture devenait positive ; dans celle de LE RASLE et BORVIN (Obs. 15), la maladie évoluait depuis un mois sans fièvre, quand apparurent les suppurations multiples et une forte ascension thermique. Dans l'observation de BRODIN et DUMAS (Obs. 6), la bactériémie et l'ascension thermique coïncidèrent.

C'est aussi dans ces formes que les adénopathies, si souvent absentes de la leucémie aiguë banale, sont les plus fréquentes, aboutissant souvent à la suppuration et à la fistulisation.

Un fait nous a paru notable, c'est la fréquence des rémissions au cours de l'évolution des leucémies aiguës accompagnées d'infection, rémissions qui coïncident souvent avec le début de ces accidents. Le malade de VOIT et LANDER (Obs. 28) présenta un abcès du périnée à colibacilles ; cette suppuration périnéale coïncida avec une rémission clinique et une chute de température qui durèrent un mois, puis de nouveau la température s'éleva à 40° et, sans qu'apparaissent de nouveaux phénomènes septiques, la mort survint rapidement. Dans l'observation de SABRAZÈS, un abcès de la région palpébrale avec otite moyenne amena une nette amélioration générale. Dans le cas de BOUCIN et JONESCU (Obs. 5), après un mois d'évolution apparaît la fièvre avec une hémoculture positive au streptocoque ; les jours qui suivirent amenèrent une amélioration passagère, une notable diminution du volume des ganglions.

CORNIL, DE VERNEJOL et PAILLAS (Obs. 3), notent que les poussées de suppuration ganglionnaires sont suivies d'une amélioration de l'état général. Dans le cas de FLANDIN et LENÈGRE (Obs. 11), il y eut une rémission importante et une apyrexie durable, bien que l'hémoculture ait été positive au streptocoque dès le début de l'affection. HENNING (Obs. 12), cite une rémission de trois mois chez un malade qui venait de présenter de multiples abcès à staphylocoques. Chez le malade de LE RASLE et BOIVIN (Obs. 15) survint, après deux mois d'évolution, une otite double et des suppurations ganglionnaires ; ces accidents furent suivis d'une amélioration importante, qui dura deux mois : retour de la température à la normale, disparition des ganglions. P.-E. WEILL a d'ailleurs signalé que la splénomégalie et les adénopathies regressent parfois lorsqu'apparaissent des accidents d'allure infectieuse.

Ces faits nous montrent bien que l'apparition au cours d'une leucémie aiguë d'une hémoculture positive ou d'une suppuration, ne constitue pas un élément important d'aggravation et n'amène pas une terminaison plus rapide. Cependant, les affections générales du type des broncho-pneumonies et des gangrènes pulmonaires sont souvent, pour le leucémique, une façon de mourir. Notons enfin que ces accidents infectieux peuvent guérir complètement, alors que la leucémie poursuit son évolution fatale. Ainsi, dans l'observation de LE RASLE et BOIVIN (Obs. 15), les suppurations ganglionnaires guérirent complètement ; dans celle de FLANDIN et LENÈGRE (Obs. 11), la septicémie fut enrayée ; dans les observations de P.-E. WEILL (Obs. 29) et dans celles de MAS y MAGROS (Obs. 18), un traitement approprié amena une guérison complète des infections bucco-pharyngées, dont l'une s'était compliquée de nécrose du maxillaire.

Le retentissement des phénomènes infectieux sur la symptomatologie de la leucémie aiguë va-t-il se retrou-

ver aussi dans le domaine hématologique ? L'infection apporte-t-elle de notables modifications à la formule sanguine ?

II. — *Modifications hématologiques.* — Dans la majorité des cas, il n'en est rien ; la formule reste inchangée ou tout au moins ses variations ne diffèrent pas de celles observées habituellement au cours de l'évolution fatale de la leucémie aiguë normale.

En général, nous trouvons une leucocytose progressivement croissante [BRODIN et DUMAS : 3.200 à 11.000 (Obs. 6), MAS Y MAGROS : 13.000 à 17.000 (Obs. 18), MERKLEN et WOLF : 56.000 à 84.000 (Obs. 21), SARAGEA et VALTER : 5.000 à 25.000 (Obs. 27), P.-E. WEILL : 12.000 à 230.000 (Obs. 29), CHEVALLIER : 8.200 à 124.000 (Obs. 9). Cette leucocytose semble due à l'évolution naturelle de l'affection et n'entraîne pas de modifications importantes de la formule, à part une leucoblastose progressive : de 6 à 59 % dans le cas de BRODIN et DUMAS (Obs. 6), de 20 à 70 % dans celui de SARAGEA et VALTER (Obs. 27).

Certaines observations s'accompagnent au contraire de diminution progressive du taux des globules blancs : 40.000 à 16.000 (VAQUEZ et FOY - Obs. 37), 150.000 à 56.000 (FABIAN - Obs. 54), 14.000 à 1.400 (WESCHELMANN - Obs. 38).

Ainsi, le plus souvent, les accidents infectieux n'amènent pas de modifications caractéristiques de la numération et de la formule sanguine.

Toutefois, P.-E. WEILL a signalé que dans certains cas d'infection, on observe une diminution du nombre total des globules blancs avec légère poussée de polynucléose. Nous n'avons pas retrouvé, dans la majorité des observations que nous avons étudié d'arguments en faveur de cette conception, à l'exception des quelques cas suivants. Dans l'observation de MIKULOVSKI (Obs. 31), une otite double amena de la leucopénie avec granulocy-

tose. Dans celle de BOUCIN et JONESCU (Obs. 5), la septicémie à streptocoques fut suivie d'une diminution du taux des globules blancs de 18.000 à 1.800, de la disparition des cellules souches du sang circulant et d'une polynucléose marquée (de 3 à 70 %), modifications qui rendirent à la formule un aspect sensiblement normal durant un mois ; puis le taux des cellules souches s'éleva à 93 % et celui des granulocytes retomba à 2 %. Dans le cas de FLANDIN et LENÈGRE (Obs. 11), l'infection entraîna une diminution des leucocytes, de 20.400 à 6.000, sans modifications de la formule ; par contre, dans le cas de VOIT et LANDER (Obs. 28), la numération n'est pas modifiée (leucocytose à 3.500), mais la formule, par l'augmentation du taux des polynucléaires de 10 à 45 %, redevient normale ; 15 jours plus tard, le nombre des globules blancs s'éleva à 72.000, avec 72 % de myéloblastes. Dans l'observation de P.-E. WEILL et COSTE (Obs. 36), au cours d'une leucémie avec 92 % de myéloblastes, l'apparition d'une polysérite tuberculeuse coïncida avec une chute du taux des cellules indifférenciées à 48 % et avec une lymphocytose importante.

Ces faits sont d'autant plus intéressants que, nous l'avons vu, à ces modifications sanguines correspondent souvent des améliorations passagères, des changements du tableau clinique.

II. — LES FAITS EXPERIMENTAUX

Les premiers essais ont consisté en injection à l'animal de produits prélevés sur des malades atteints de leucémie. Des nombreuses expériences tentées, aucune n'a donné de résultats probants. Les quelques succès obtenus sont peu concluants et n'ont pas été retrouvés par les expérimentateurs modernes. ROUX et LAUNOIS (1890) auraient, par inoculation d'un staphylocoque isolé d'une hémoculture, reproduit chez l'animal des lésions comparables à celles observées à l'autopsie. WICKOWSKI injecte à une poule l'exsudat pleural prélevé sur un leucémique et provoque un état leucémique avec transformation des organes hématopoiétiques. STERNBERG aurait obtenu un tableau hématologique typique en injectant à des lapins des streptocoques isolés de trois cas de leucémie aiguë.

WICKOWSKI a employé comme matériel d'expérience la poule, et nous savons la fréquence des leucoses spontanées chez cet animal. ROUX et LAUNOIS, STERNBERG nous donnent des résultats qui semblent plutôt le fait de réactions leucémoïdes, réactions qui ne sont peut-être que le premier stade d'une leucémie caractérisée. Dans aucun des cas rapportés, l'affection n'a été transmissible à d'autres animaux. Ces rares succès sont restés sans lendemain, tous les autres expérimentateurs ayant obtenu des résultats négatifs. OTTENBERG n'a jamais eu que des échecs, en injectant à divers animaux du sang et des extraits de rate. P.-E. WEILL et CLERC ont inutilement tenté, sur des chiens ou sur des singes, l'injection de sang pathologique ou la transplantation de ganglions

qui se sont toujours résorbés sans déclancher aucun trouble.

Devant ces échecs, on a tenté d'associer à l'inoculation de produits pathogènes l'injection d'agents anémiantes ou de toxiques médullaires. Un seul cas fut suivi de résultat : celui de LUDKE, qui injecta des cultures de streptocoque à un animal anémié par la pyridine et obtint une transformation myéloïde des organes avec état leucémique. Mais ici encore, l'expérience est restée unique, la maladie n'a pas été transmissible à d'autres animaux.

Devant les échecs de l'expérimentation, on s'adressa à la pathologie comparée pour éclairer le problème de l'étiologie de la leucémie aiguë. On étudia chez les animaux une série de processus qui s'apparentent, d'une manière évidente, aux leucoses humaines. Parmi ces affections, la plus importante et la mieux étudiée est la leucémie aviaire.

La leucémie aviaire

Il s'agit d'une affection fréquente et d'évolution rapide (deux mois environ). Son tableau est le suivant : la poule maigrit, s'alimente mal, la crête pâlit, devient jaunâtre et tombe, l'animal meurt de cachexie. L'autopsie montre une hépatosplénomégalie considérable avec hypertrophie des cordons thymiques et une moelle osseuse d'aspect grisâtre. L'examen hématologique donne des résultats variables ; le plus souvent, la formule est très modifiée, de 100.000 à 200.000 leucocytes, avec diminution des polynucléaires et apparition en masse de cellules mononuclées à noyau clair, représen-

tant des éléments originels, à peine évolués. Nous ne discuterons pas sur leur origine, érythroblastique, leucoblastique, ou hémocytoblastique. Il semble qu'ici, comme en clinique humaine, l'on puisse voir l'association d'une leucose et d'une érythroblastose (leucoérythroblastose de TROISIER). Dans d'autres cas (leucémie dite extra-vasculaire), l'anatomie pathologique montre des lésions typiques de leucémie aiguë, bien que le sang soit normal. Ces faits correspondent à ceux que nous avons désigné en clinique humaine sous le nom de cryptoleucémie.

Les expérimentateurs se sont appliqués à l'étude de cette maladie, semblable par tant de points à celle de l'homme. Les travaux fondamentaux d'ELLERMAN et BANG ont mis en lumière les faits suivants :

1. La maladie évolue le plus souvent sporadiquement, mais l'on peut observer des épizooties. ANDERSEN et BANG citent ainsi le cas de 7 poules mourant de leucémie sur une petite exploitation de 14 poules. TROISIER et TRUCHE ont observé à Paris une véritable épizootie d'érythroblastose aiguë, avec huit cas typiques et quelques cas atypiques.

2. La maladie est transmissible d'animal à animal par injection de sang, de suspensions d'organes, ou même de filtrats d'organes sur bougie. Ce fait fondamental, découvert par ELLERMAN et BANG, a été retrouvé par tous les expérimentateurs. Le sang est virulent, à des doses extrêmement minimes, puisque FURTH est arrivé à reproduire la maladie avec 1/1.000.000 de cc. de plasma. Il est intéressant de noter que si l'on filtre sur bougie Berkefeld le sang ou les viscères, on peut obtenir la leucémie par inoculation du filtrat. JARMAI a constaté que l'agent de la leucémie traversait les membranes Zsigmondy-Bachmann, munies de pores de 20 à 100 millimicrons ; ceci révèle à peu près les dimensions de cet agent et montre bien que, dans les transmissions virulentes, il ne s'agit pas de greffes cellulaires.

3. L'agent de la leucose des poules est donc un virus filtrant capable de provoquer sur les individus de l'espèce *Gallus* une maladie bien individualisée et qui ressemble étrangement aux leucoses humaines. Le virus possède un véritable cytotropisme à l'égard des éléments matriciels sanguins, qu'il incite à une prolifération désordonnée et au sein desquels il se multiplie. Adsorbé en général sur les éléments cellulaires, il peut s'en libérer et, dès lors, on le rencontre à l'état libre dans les humeurs.

4. Des travaux récents (OBERLING et GUÉRIN, TROISIER et SIEFFERLIN, FURTH, ROTHE-MEYER et ENGELBRECHT-HOLM) ont étudié les rapports qui existent entre le virus leucosique et le virus filtrant responsable de la sarcomatose des gallinacés ou sarcome de PEYTON ROUS. Quelques auteurs avaient déjà noté des tumeurs sarcomateuses sur des animaux leucémiques. Ils avaient cru à une coïncidence. Mais OBERLING et GUÉRIN (1933), montrèrent qu'il était possible de provoquer expérimentalement ces tumeurs par injection dans le pectoral d'un virus leucosique, atténué par un passage à la glacière de 6 à 150 jours. Ils obtinrent des tumeurs chez 15 des 45 animaux inoculés. De même ROTHE-MEYER et ENGELBRECHT-HOLM ont isolé une souche leucémique, produisant des leucoses pures ou compliquées de productions sarcomateuses. TROISIER et SIEFFERLIN par inoculation intra-musculaire d'un sarcome fuso-cellulaire ont provoqué la mort de l'animal par leucémie, et inversement la production de sarcome par inoculation intrapectorale de souche leucémique.

Ces faits tendent à prouver que virus leucémique et virus sarcomateux ne font qu'un, ou tout au moins que chacun d'eux est capable de posséder un tropisme cellulaire accessoire.

Autres leucoses animales

Si la leucémie aviaire est la mieux étudiée des leucoses animales, elle n'est pas la seule. La leucémie se voit aussi chez d'autres animaux (bovidés, cheval, chien, souris, rat, singe). Parmi elles, on a surtout étudié les leucoses de la souris.

LEUCOSES DE LA SOURIS.

Elle fait l'objet des recherches de J.-P. SIMONDS, de RICHTER et MAC DOWEL, de FURTH, de DOBROVOLSKAIA-ZAVEDSKAIA. Elles se présentent sous la forme de leucoses myéloïdes ou lymphoïdes, à évolution aiguë ou subaiguë. Les leucoses se comportent cliniquement et histologiquement comme de véritables néoplasmes. Elles sont transplantables (réalisation en 1929 par KORTEWIG et RICHTER, et par MAC DOWEL), mais uniquement si l'émulsion injectée contient des éléments cellulaires vivants.

LEUCOSES DU RAT.

Elles sont beaucoup plus rares et ont été signalées pour la première fois, en 1936, par WILENS et SPROUL ; elles ont été ensuite décrites par RASK-NIELSEN (1938), puis par OBERLING et GUÉRIN. Ces leucémies sont transplantables, mais dans les mêmes conditions que pour la souris ; il est nécessaire de greffer des cellules vivantes. Les résultats positifs sont assez rares. Il y a généralement développement simultané d'une tumeur à type de myélosarcome et d'une leucémie.

Pathologie expérimentale

L'importance des résultats fournis par la pathologie comparée et les rapports qu'elle démontre entre les leucoses et les processus néoplasiques, ont amené un grand nombre d'auteurs à essayer de produire des leucémies par l'action d'agents cancérigènes. Dans des travaux très importants que nous ne pouvons analyser ici, on a employé des hydrocarbures polycycliques, du goudron, du benzol, de l'indol, des protéines, des agents physiques tels que les radiations. Citons particulièrement les travaux de J. BERNARD qui, par injection intra-sternale de goudron, est arrivé à produire des leucémies typiques chez le rat. Cependant, sauf dans le cas de FURTH, la leucémie expérimentale reste encore privée du caractère de transmissibilité.

III. — LES HYPOTHESES

Nous venons de voir les rapports qui, dans le domaine clinique et expérimental, unissent la leucémie aiguë aux processus infectieux. L'importance de ces faits a suffi à étayer l'hypothèse de l'origine infectieuse de la leucémie aiguë. C'est elle que nous verrons soutenue par la plupart des auteurs.

Etiologie infectieuse

LES OPINIONS.

Depuis que cette opinion a été soutenue par GILBERT et WEILL, elle a été reprise par la plupart de ceux qui s'occupèrent de cette question. MULBERG estime que la leucémie aiguë est un mode de réaction de l'organisme à l'infection. TRÉMOLIÈRES, DIMITRESCU, LEWIN, adoptent un point de vue identique. BOCALOGLU écrit : « l'élément microbien est, de façon indiscutable, le *primum movens* de la maladie ». TURK, STERNBERG, pensent que le complexe symptomatique de la leucémie aiguë n'est qu'un état infectieux avec réaction particulière de l'appareil hématopoiétique. GELMAN attribue à la leucémie aiguë une origine toxi-infectieuse ; NANTA et LOUBET écrivent : « La leucémie aiguë n'est qu'un état septique dont la seule caractéristique est la prédominance des troubles hématologiques sur les autres signes d'infection ». VAGEDÈS, PETER HOLST sont du même avis. ERB considère

que c'est l'infection septique qui est responsable de l'état du système hématopoiétique. JULLIARD écrit : « Il semble bien que le syndrome hématologique n'est que l'effet d'une causes toxi-infectieuse qui nous échappe ». LEREBoullet dit : « Dans l'état actuel de nos connaissances, l'hypothèse de la nature infectieuse de la leucémie aiguë apparaît comme la plus vraisemblable ». MENDELsohn, dans sa thèse sur les leucémies à monocytes, conclut : « Tout dans l'évolution de la maladie, dans ses lésions anatomiques, nous fait penser qu'elle est due à une infection ».

Voit et LANDER pensent que « la leucémie aiguë n'est qu'une réaction pathologique de la moelle osseuse à une infection grave ». WYSHEGORODZEWA admet que les leucémies et les réticulo-endothélioses ne sont que des maladies septicémiques provoquées par des micro-organismes. BONORINO UDANDO, ANNES DIAS, HENNING, LIDZKA, PAROLEK, partagent cet avis.

Ces auteurs étayent leur opinion d'un faisceau d'arguments importants.

LA CLINIQUE.

Tout d'abord, l'allure clinique de la maladie qui, comme l'écrivent GILBERT et WEILL « sent l'infection à plein nez ». Les cas de contagion, discutables il est vrai, la fièvre, la splénomégalie, les lésions bucco-pharyngées, les multiples accidents infectieux que nous avons décrit, tout évoque irrésistiblement l'idée d'un état septicémique.

L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Les lésions anatomiques viennent appuyer cette hypothèse. On observe de fréquentes embolies microbiennes, on note la présence de macrophages au niveau du foie et

de la rate, de la nécrose hépatique centro-lobulaire. PAPPENHEIM et HIRSCHFELD écrivent : « La transformation de la rate et l'hypertrophie de la pulpe évoquent infailliblement la splénite infectieuse, spécialement la rate du typhus ».

Le fait le plus important reste naturellement la mise en évidence de germes.

LES RÉACTIONS LEUCÉMOÏDES.

Cette hypothèse de l'origine infectieuse s'appuie encore sur l'argument suivant : il n'y aurait pas de limites nettes entre la leucémie aiguë et les réactions leucémoïdes de certaines maladies infectieuses ; les lésions anatomiques seraient, dans les deux cas, analogues par leur nature, différentes par leur degré.

KRUMBHAAR signale plusieurs cas de coqueluche, rougeole, septicémies dans lesquelles le sang avait les caractères du sang leucémique et conclut que l'hyperplasie médullaire est du même type que dans les leucoses. CINCA et TUDORANU ont observé une myélocytose importante au cours de la scarlatine. H. ROGER et P.-E. WEILL, au cours de la variole, FIESSINGER dans les infections gangréneuses des plaies de guerre, avaient noté une réaction myéloïde marquée. CORNELIA DE LANGE a constaté chez un enfant de neuf mois au cours d'une grippe sévère, une leucocytose à 40.000 avec inversion de la formule. WEISS, à l'autopsie d'un pneumonique, trouva une hyperplasie myéloïde de tous les organes. HECK et HALL ont observé de nombreuses cellules souches dans le sang de malades atteints d'endocardite lente.

HUBER, LAMAY et DREUILLE rapportent deux cas de leucocytose extrême dans la coqueluche : chez un enfant de 7 ans, ils ont noté une leucocytose à 106.000 avec 25% de polynucléaires ; chez un enfant de 3 ans, une leucocytose à 233.000 avec myélocytose. Des cas semblables

sont rapportés par LEMAIRE, PORTIER et AMOROS, qui chez une fillette de 13 mois, ont vu 75.000 globules blancs avec 80 % de lymphocytes, dont un grand nombre de cellules immatures et même des cellules en mitoses directes. PEARSON a vu 145.000 globules blancs. MIKULOVSKI, chez un enfant de 1 an atteint de coqueluche, a relevé 195.000 globules blancs, dont 13 % de polynucléaires et 10 % de formes jeunes. A l'autopsie de l'enfant, l'on notait dans la moelle osseuse de nombreuses formes jeunes de la série blanche : myéloblastes et myélocytes à noyaux segmentés. De même SEITZ a vu, dans un cas de coqueluche, 192.000 globules blancs, REICH 130.000. Comment ne pas rapprocher ces cas de l'observation de GAUTHIER où une leucémie aiguë à monoblastes survint après une coqueluche. Or, l'on sait que la monocytose est de règle dans cette affection.

Dans un cas de grippe, G. LION et AUBERTIN ont trouvé de très nombreuses formes jeunes. LAUEKE, dans une septicémie à streptocoque qui guérit, observa une leucocytose à 115.000 globules blancs. Rappelons aussi le cas de GLOOR où la leucocytose dépassa 100.000.

Il n'y aurait donc qu'une différence de degré entre les altérations leucocytaires de la leucémie aiguë et celles des maladies infectieuses. De tels faits paraissent confirmés par les expériences déjà anciennes de DOMINICI qui, au cours d'infections expérimentales, a observé le processus suivant : retour de la cellule conjonctive ou fibroblaste à l'état embryonnaire, transformation en cellule lympho-conjonctive, puis en cellule libre ou macrophage. De même, par une infection provoquée associée à des saignées répétées, il est arrivé à amener le retour de la rate à l'état myéloïde.

Certains faits cliniques ont la valeur de véritables expériences. Ainsi l'observation 1 de J. OLMER, celle de

BRULÉ et HILLEMAND, où la leucémie suivit une inoculation septique, paraît démontrer sans conteste l'origine infectieuse de la maladie. Cette conception est étayée, nous l'avons vu, par les caractères de la leucose aviaire, maladie infectieuse et transmissible, ressemblant par tant de points aux leucémies humaines.

Si donc nous admettons, avec de nombreux auteurs cette étiologie infectieuse, il faudrait pour la préciser mettre en évidence le germe qui est responsable de cette infection et le mécanisme de ce processus.

Les germes

LES SPIROCHÈTES.

TRÉMOLIÈRES, PAROULEK, VOIT et LANDER, ANNES DIAS, admettent que la porte d'entrée est bucco-pharyngée, qu'elle est le fait des ulcérations nécrotiques ; pour eux, le germe en cause est un spirochète, peut-être identique à celui que VINCENT mit en évidence dans l'association fuso-spirillaire. ANNES DIAS aurait souvent retrouvé des spirilles dans les urines. Rappelons à ce sujet l'observation de SICARD où une leucémie aiguë coexistait avec une spirochétose ictéro-hémorragique.

LEREBOULLET se demande si un spirille n'est pas l'agent de la leucémie aiguë. BOLES, SONDERN, DAITO TOSHIZO soutiennent la même hypothèse. D'ailleurs, au cours d'infections fuso-spirillaires comme le noma, DI MAGGIO a noté des modifications de la formule avec réaction myéloïde et présence de cellules jeunes et indifférenciées, SMITH a constaté une formule du type leucémoïde. Ces faits sont confirmés dans le domaine expérimental par les expériences de JOLLY sur la spirillose des

poules, qui offre de grandes ressemblances avec la leucose aviaire et se caractérise par une anémie grave avec forte leucocytose mononucléaire et apparition de myéloblastes dans le sang.

LES PYOGÈNES.

Pour la plupart des auteurs, c'est le streptocoque qui est l'agent de la leucémie aiguë ; c'est lui, en effet, que nous retrouvons le plus souvent dans les hémocultures et son action sur les organes hématopoiétiques a été mise en évidence depuis longtemps. Des lésions semblables à celles de la leucémie aiguë ont été retrouvées dans les septicémies streptococciques ; la maladie d'Osler s'accompagne souvent de passage dans le sang circulant d'éléments indifférenciés. STERNBERG écrit : « La leucémie aiguë n'est qu'une réaction biologique des organes hématopoiétiques, provoquée par le streptocoque ».

Pour beaucoup d'auteurs cependant, l'incrimination d'un germe particulier est une erreur, la leucémie aiguë est une maladie infectieuse, mais non spécifique, et que n'importe quel germe suffisamment virulent peut déclencher. Les faits plaident en faveur de cette hypothèse. Nous avons, en effet, montré dans nos observations la multiplicité des germes en cause.

LE BACILLE DE KOCH.

Il est un point qui mérite de retenir un instant notre attention. C'est le rôle des infections chroniques dans la leucémie aiguë. NANTA et LOUBET ont remarqué qu'ils trouvaient souvent à l'autopsie des leucémiques des lésions tuberculeuses anciennes. Dernièrement COSTE, MARCHAL, M^{lle} BRUN et GRUPPER (Obs. 10) ont cultivé un virus qui présentait un cycle évolutif semblable à celui du virus tuberculeux. P.-P. LÉVY (Obs. 35), publie une observation de leucémie aiguë monocyttaire dont l'étiolo-

gie tuberculeuse semblait probable, se manifestant par des lésions pulmonaires massives et une réaction pleuro-péritonéale. MERKLEN et WOLF attachent quelque importance à l'étiologie bacillaire. Pour NANTA, la leucémie est une réaction des organes hématopoiétiques à l'infection tuberculeuse, soit qu'il s'agisse de germes venus des foyers pulmonaires, soit qu'elle résulte d'une tuberculisation des organes hématopoiétiques.

AGENTS SPÉCIFIQUES.

Ces diverses hypothèses n'apportent pas de solution bien satisfaisante. On peut supposer, étant donné le caractère clinique bien différencié de l'affection, qu'il s'agit d'un germe spécifique qui n'a pu encore être isolé. De nombreuses recherches furent entreprises pour mettre ce germe en évidence. INABA a décrit « un micro-organisme nouveau », MANNABEZ des petits corps de 1 à 4 millimicrons dans les leucocytes et difficiles à colorer. PAPPENHEIM et HIRSCHFELD ont remarqué dans les vacuoles cellulaires, des petites masses en forme de bacilles, se colorant en rouge.

Qu'ils soient intra ou extra-cellulaires, ces microorganismes n'ont jamais fait leur preuve. Certains doivent être identifiés à des inclusions protoplasmiques banales. D'autres ressemblent étrangement au processus décrit sous le nom d'hématéxodie par WAITZ. Ce phénomène est le résultat de l'expulsion, par le protoplasma de l'hématie, de substances figurant des filaments ou des granules. L'hématéxodie empruntant parfois la forme spirillaire est rencontrée très souvent dans le sang des leucémiques. Des microphotographies très démonstratives sont reproduites dans le mémoire de WAITZ.

L'hypothèse d'un germe inconnu, qui n'a pas fait sa preuve, ne manque cependant pas d'attrait. L'on pourrait supposer, en s'appuyant sur ce que nous savons des

leucoses animales, qu'il s'agit d'un virus filtrant analogue à celui de leucoses et des sarcomatoses aviaires, et qui rendrait compte à la fois du caractère infectieux et du caractère néoplasique de la leucémie aiguë.

Mécanisme pathogénique

Quel que soit l'agent infectieux en cause, par quels mécanismes peut-il déclancher la maladie ? Diverses théories peuvent répondre à cette question.

L'agression infectieuse produirait tout d'abord de l'anémie et une destruction de granulocytes, puis il y aurait prolifération réactionnelle des organes hématopoiétiques. La leucémie aiguë serait le stade le plus aigu et le plus grave de ces processus, une tentative de réparation cellulaire dépassant son but, un mode de réaction de l'organisme à l'infection. Telle est l'opinion de LEWIN et de SABRAZÈS. Il apparaît, en effet, que le premier stade est un stade destructif ; nous voyons que les leucoses expérimentales par injection intra-sternale de benzol débutent toujours par une destruction cellulaire.

On pourrait donner de ces faits une interprétation différente. La réaction de la moelle osseuse à l'infection se traduirait d'abord par la production de cellules qui mûrissent normalement, puis l'activité s'épuisant, la moelle ne produit plus que des éléments incapables de poursuivre un cycle évolutif normal. Cette manière de voir est confirmée par les différentes réponses de l'organisme aux agressions. Dans certains cas se produit une agranulocytose mortelle, résultat d'une sidération médullaire brutale et définitive ; dans d'autres cas, nous voyons une agranulocytose curable, la moelle ayant pu

réagir à temps par un processus formatif normal ; dans d'autres cas enfin, se produit une leucémie aiguë : la moelle ébauche une réaction qui, avortée, ne peut former que des éléments monstrueux et immatures. Nous voyons ainsi en clinique des agranulocytoses curables auxquelles succèdent peu de temps après, à la suite d'une infection nouvelle, une leucémie aiguë mortelle, traduisant l'incapacité de la moelle à réagir cette fois-ci d'une manière efficace.

Pour d'autres auteurs, l'agression infectieuse est directement responsable de la leucose. Pour eux, le facteur déclanchant sera la répétition des infections. Ces attaques successives irriteraient la moelle osseuse, donnant naissance à un processus prolifératif particulier.

Cette modalité serait surtout l'apanage des angines, des affections amygdaliennes à rechutes, de toutes les infections focales déterminant des décharges microbiennes répétées.

IV. — ETUDE CRITIQUE

Le fait que la théorie de l'étiologie infectieuse de la leucémie aiguë soit celle qui ait rallié le plus de suffrages, n'implique pas qu'elle soit à l'abri de toute critique. Ces critiques s'adressent surtout aux arguments cliniques et bactériologiques mis en valeur par la plupart des auteurs, mais qui ne semblent pas toujours offrir toutes garanties. C'est parce qu'il trouve du streptocoque à l'autopsie que BACALOGLU (Obs. 4) conclut au rôle déterminant de ce microbe dans la maladie ; TRÉMOLIÈRES (Obs. 30), au cours d'accidents bucco-pharyngés, met en évidence par prélèvement du streptocoque et admet qu'il s'agit d'une septicémie à point de départ pharyngé.

Parmi les observations que nous avons étudiées, le processus infectieux nous est apparu secondaire dans la majorité des cas. Ces faits ne sont pas pour nous étonner, si nous considérons les troubles importants qui peuvent modifier, au cours d'une affection aussi grave, les défenses de l'organisme et les réactions humorales. Le sang d'un malade atteint de leucémie aiguë est à peu près complètement privé de polynucléaires granuleux ; il est « agranulocytaire ». Parfois même, dans les leucoses leucopéniques, c'est la série blanche tout entière qui se trouve diminuée et amoindrie.

Les leucoblastes qui envahissent le sang, sont, comme l'a montré BROUSSOLLE dans sa thèse, incapables de jouer un rôle efficace dans la défense de l'organisme. ACHARD, RAMOND et FOIX, étudiant en 1910, au moyen de levure de muguet stérilisé, l'activité phagocytaire des cellules leucémiques démontrèrent qu'elle est presque

nulle. HIRSCHBERG, reprenant en 1939 cette étude, montre que le pouvoir phagocytaire est presque inexistant. Le pouvoir protéolytique est lui aussi très diminué. Les cellules leucoblastiques ne sont donc pas différenciées en vue d'une fonction utile. La plupart des ferments leucocytaires qui font du globule blanc une véritable glande à sécrétion interne font ici défaut. L'organisme se trouve ainsi livré aux agressions microbiennes, n'ayant pour sa défense que des éléments cellulaires qui, malgré leur nombre, sont sans utilité et sans valeur fonctionnelle.

Les preuves du caractère secondaire de l'infection au cours de la leucémie aiguë ne manquent pas.

- *Sa date d'apparition* le plus souvent tardive, en cours de maladie.
- *Les caractères cliniques*, qui font de l'infection un phénomène surajouté, marquant le cours de l'évolution de signes nouveaux : de fièvre, d'adénopathies, ou au contraire se traduisant par une rémission, montrent bien qu'il s'agit d'un phénomène surajouté et non de la cause de la maladie.
- *Les modifications hématologiques*, transformant le tableau habituel de la leucose par l'apparition de polynucléaires et la diminution du taux des cellules souches.

La multiplicité et la diversité des microbes en cause enlèvent à ces infections toute spécificité et, par là, toute valeur comme facteur étiologique unique. Les cas où les hémocultures décèlent plusieurs germes associés, les cas où l'hémoculture est positive pour un microbe, alors que l'examen du pus d'une suppuration ou du liquide d'un épanchement, permet de mettre en évidence

une autre espèce, tous ces faits révèlent, nous semble-t-il, des infections secondaires, dues à des microbes banaux, tel le staphylocoque.

Les microbes isolés ont le plus souvent un pouvoir pathogène faible ou nul pour l'animal [CHEVALLIER (Obs. 9), BRODIN et DUMAS (Obs. 6)].

On accepte difficilement l'idée qu'une affection aussi grave et aussi rapidement mortelle puisse être le fait de microbes aussi peu virulents.

L'examen anatomo-pathologique nous fournira encore des arguments. L'infection frappe souvent des organes déjà profondément infiltrés par le processus leucémique. Dans le cas de P.-E. WEILL et COSTE (Obs. 26), les lésions tuberculeuses se surajoutaient aux lésions de leucémie. Dans l'observation de JULLIARD (Obs. 13), un foyer de nécrose pulmonaire contenait de nombreux germes sans pus ni B. K., ce qui traduit bien la sidération des défenses organiques par le processus leucémique et son invasion brutale par des germes d'infection secondaire.

Certains de ces accidents septiques, comme les ulcérations bucco-pharyngées, n'appartiennent pas en propre aux leucémies aiguës et surviennent dans nombre d'autres hémopathies aiguës ; ils sont la traduction de l'agranulocytose sanguine.

Ces accidents infectieux ont une évolution propre. Ils peuvent guérir, parfois spontanément (LE RASLE et BOIVIN - Obs. 15), parfois sous l'effet de la thérapeutique. P.-E. WEILL a souvent insisté sur l'efficacité du novarsénobenzol, médication antifuso-spirillaire, contre les stomatites gangréneuses et les ulcérations pharyngées. Il conclut que ces infections ne sont pas un signe pathognomonique de la leucémie aiguë, mais une complication due à l'association fuso-spirillaire de VINCENT. D'autres auteurs, comme SCHOEFER et MAS y MAGROS (Obs. 18), ont publié des cas de guérison, par traitement novarsénobenzolique, d'accidents ulcéreux et même

d'une nécrose du maxillaire inférieur. Cette guérison rapide des phénomènes infectieux n'a entravé en rien l'évolution fatale de la maladie.

Les leucoses aiguës secondaires à des intoxications, reconnaissent une étiologie précise ; l'on voit cependant dans la leucémie postbenzolique apparaître des accidents septicémiques au cours de l'évolution (PERRIN, KISSEL et PIERQUIN (Obs. 24).

Expérimentalement, les agranulocytoses produites par le thorium X se compliquent d'accidents infectieux et l'animal succombe souvent à une septicémie à streptocoques.

Nous pouvons donc conclure que la plupart des accidents infectieux au cours des leucémies aiguës sont des infections surajoutées. C'est l'opinion soutenue par BOUCIN et JONESCU, MAS Y MAGROS, PERRIN et KISSEL, P.-E. WEILL. Des germes banaux, non pathogènes pour un individu sain, voient leur virulence s'exalter en même temps que l'organisme, sidéré par la maladie, ne dispose que de moyens de défense diminués.

Ainsi l'association fuso-spirillaire, qui se rencontre si souvent dans la cavité buccale, provoquera ici des stomatites et des gangrènes ; le staphylocoque, hôte habituel de la peau, va donner lieu à de la folliculite et à de la furonculose. Des microbes partis de leurs repaires pharyngés (streptocoques) ou intestinaux (colibacilles), vont envahir le sang et s'y multiplier.

De tels faits s'observent, à un moindre degré, dans les leucémies chroniques. TROISIER et BARIÉTY ont vu, au cours d'une leucémie myéloïde classique, successivement une paratyphoïde B, une congestion pulmonaire type Woillez, un zona de la fesse gauche, puis une nouvelle poussée pulmonaire. Les séro-diagnostic a été positif à 1/200 pour l'Eberth et à 1/400 pour les paratyphiques A et B.

On peut cependant nous opposer bien d'autres observations qui ne s'accordent pas avec cette pathogénie. Les plus troublantes sont, certes, celles où une leucémie succède immédiatement à une plaie (observation de J. OLMER et VAGUE, de VAQUEZ et FOY (Obs. 37), à une inoculation septique (BRULÉ et HILLEMAND - Obs. 7), à un panaris (BOECHAT - Obs. 40), à un phlegmon de la main (JOSSEMAND - Obs. 54) ; enfin les cas, rares il est vrai, où l'hémoculture a été précocement positive (FLANDIN et LENÈGRE - Obs. 11).

Mais il faut ici rappeler la fréquence d'un état préleucémique, qui peut précéder pendant des semaines et même des mois, sans que rien ne le révèle, l'apparition clinique de la leucose aiguë. L'infection peut donc très bien n'être précoce qu'en apparence. Nous ne négligerons pas cependant le rôle de cette infection dans l'« actualisation clinique » de la leucémie. L'observation de VAQUEZ et FOY (Obs. 37), en est un exemple : il s'agit d'une leucémie aiguë survenue après une plaie de la main ; un interrogatoire minutieux révéla que le malade était asthénique et nettement anémié depuis plusieurs mois.

Il nous paraît impossible d'admettre que les germes banaux et si variés mis en évidence au cours des leucoses puissent être l'agent, chez des individus sains, d'une affection à caractères spécifiques aussi marqués. Si la leucémie aiguë est une maladie infectieuse comme les autres, elle doit être due à un germe particulier et non encore isolé.

Cependant, les germes banaux jouent certainement un rôle. Ils peuvent, par des agressions répétées, fragiliser le système hématopoiétique.

Le terrain

Ceci nous amène à envisager un point important et sur lequel insistent de nombreux auteurs : l'influence du terrain. Son rôle a été mis en lumière par P.-E. WEILL dans son étude sur le sol hématique.

L'importance de la notion de terrain nous paraît être démontré par les cas, rares il est vrai, de leucémie familiale. SIEVERS a observé 4 cas de leucémie aiguë dans la même famille, suivant l'hérédité maternelle. MACCIOTA a vu 5 enfants, nés de la même mère, mourir dans leur jeune âge de leucémie aiguë. RICCITELLI et RAGNOTI ont cité des cas analogues. BARRENSCHEN, cité par NAEGELI, a observé cette affection chez un frère et une sœur, DIDIER et CHAUME, une leucémie aiguë ayant évolué *in utero*, BEZY et CHATELLIER, un cas de leucémie congénitale. Cette prédisposition familiale est illustrée de façon troublante par l'intéressante observation de LEREBoulLET (Obs. 16). Un enfant de 3 ans, qui vient d'avoir la coqueluche, meurt de leucémie suraiguë. Cet enfant a deux frères : Pierre, âgé de 7 ans, et Gaston, âgé de 21 mois. Pierre a présenté une hémorragie rectale abondante ; Gaston n'a aucun antécédent pathologique ; tous deux semblent en bonne santé. Un examen hématologique montre, chez l'un, une leucocytose à 34.600, avec 60 % de lymphocytes et 17 % de polynucléaires, chez l'autre 80.000 globules blancs, avec 70 % de lymphocytes et 17 % de polynucléaires. Un traitement radiothérapique ramena les formules à la normale ; plusieurs années après, ces enfants n'avaient présenté aucun trouble.

Dans les antécédents personnels ou familiaux de nos malades, nous relevons souvent des hémopathies. La mère de la malade de FLANDIN (Obs. 11), avait été soignée pour chlorose ; l'enfant observé par LE RASLE et

BOISVIN (Obs. 15), avait eu, à trois mois, une anémie sérieuse ; un autre enfant cité par PELLARIN était porteur, depuis sa naissance, d'une grosse rate. Un troisième enfant présentait depuis plusieurs mois, avant le début de sa leucémie, des ecchymoses importantes (MILHIT et LAMY - Obs. 33). La femme observée par CHEVALLIER, LÉVY-BRUHL, BERNARD et ELY (Obs. 40), était atteinte d'hémogénie constitutionnelle. L'hémogénie est d'ailleurs fréquemment retrouvée dans les antécédents des leucémiques. QUENU signale l'apparition de leucoses chez des malades splénectomisés pour hémogénie (RICKFORD). LAUBRY, MARCHAL et DAVY, puis MILHIT, PAPAIOANNOU et FOUQUET rapportent des faits analogues.

Des syndromes nettement différenciés comme l'anémie ou l'hémogénie sont faciles à mettre en évidence, mais il nous faut rechercher aussi l'importance de ce qui constituait, pour les anciens auteurs, le « tempérament » d'un sujet.

Nous avons été frappés, dans plusieurs comptes rendus nécropsiques, de voir signaler les hypertrophies du thymus (MULBERG, MARCHAL, RALPH-MAYOR). Récemment PIERRET, CHRISTIAENS et POPOFF en ont observé en peu de temps 4 cas. Il serait intéressant de mettre en lumière le rôle de la constitution thymo-lymphatique comme facteur de prédisposition à la leucose aiguë.

Les états de déséquilibre endocrinien, dernière ressource de bien des problèmes compliqués, ont été naturellement invoqués. NAEGELI et LEMAIRE admettent ce rôle des sécrétions hormonales dans l'équilibre fonctionnel du sang. Dans de nombreuses observations, nous voyons que des troubles constitutionnels endocriniens ont précédé l'apparition de la leucémie. La malade de CANTONI était atteinte d'obésité ; on retrouve un cas de diabète insipide chez la sœur d'un malade de MERKLEN. Il s'agit parfois d'hérédo-syphilitiques dont les organes

hématopoiétiques sont fragilisés par le tréponème (LETULLE et JACQUELIN, LEREBoulLET, HIRSCHFELD).

Au cours des leucoses d'origine toxique, le rôle du terrain semble important. En effet, les agressions toxiques sont fréquentes, et quelques individus seulement y répondent pas une hémopathie grave. Nous voyons, dans certains ateliers, des ouvriers soumis au même toxique réagir différemment. Ainsi le benzol provoquera généralement des leucopénies, et parfois chez certains sujets prédisposés des leucémies.

L'expérimentation nous apporte une confirmation de ces faits. La sensibilité des poules au virus leucosique est variable ; la leucose de la souris obéit à des lois génétiques extrêmement précises. Certaines leucoses ne sont transmissibles qu'aux animaux de la famille de la souris atteinte de leucoce spontanée. RICHTER et MAC DOWWELL, en croisant une famille sensible à l'infection avec une famille résistante, ont montré que cette réceptivité était un caractère mendélien dominant. On voit des résistances individuelles : le pourcentage des contaminations par greffes pratiquées uniquement sur des animaux sensibles n'atteint cependant jamais 100 %.

L'importance capitale des facteurs constitutionnels et héréditaires n'enlève pas toute influence aux caractères acquis. Parmi ces caractères, les modifications de l'équilibre hormonal par une thérapeutique opothérapique inopportune se retrouvent souvent : la malade de CANTONI, obèse, avait suivi une cure d'amaigrissement par des extraits thyroïdiens à doses massives ; deux cas analogues sont rapportés par CURSCHMANN. C'est ce facteur constitutionnel qui nous explique l'apparente disproportion entre la maladie et les causes infectieuses souvent banales que l'enquête étiologique nous révèle.

Le rôle du terrain est donc capital. Sans lui, sans un sol hématique particulier, il n'est pas certain qu'un

organisme puisse réagir soit à l'infection, soit à tout autre facteur encore ignoré, en faisant une leucémie aiguë.

L'étiologie infectieuse se trouve de ce fait, envisagée sous un angle nouveau. Les arguments en sa faveur sont nombreux et troublants. Mais aucun n'emporte la conviction. La nature intime de l'affection garde tout son mystère. Malgré toutes les critiques qu'imposent les faits, critiques que nous avons longuement exposées, on est tenté devant le tableau clinique de l'affection de continuer à soupçonner une étiologie infectieuse et à chercher des bases enfin solides et probantes pour étayer cette conviction.

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1

Leucose aiguë hémorragique et infection

par MM. Jean OLMER et Jean VAGUE

(Soc. Méd. Hôp. Paris, 13 Janvier 1939)

Un plombier-électricien de 31 ans se blesse superficiellement à la main gauche avec un fil de laiton le 14 janvier 1938. Le lendemain, ses égratignures suppurent ; deux jours après apparaissent des frissons, une sensation de lassitude intense et un saignotement des gencives ; les plaies de la main se mettent aussi à saigner ; des ecchymoses et des hématomes apparaissent sur les téguments, notamment sur la face latérale des doigts. Les injections médicamenteuses pratiquées (anthéma, hémostyl) ont provoqué un volumineux hématome de la cuisse droite ; depuis les premiers frissons, la température oscille entre 38° et 39°. Tous ces troubles s'accroissent pendant les six jours qui s'écoulent jusqu'à l'hospitalisation.

A ce moment, notre malade est déjà dans un état lamentable, son asthénie extrême contraste avec son aspect robuste ; ses gencives saignent constamment, il est très pâle ; sa température est de 38°5. Avec peine, en raison de sa lassitude, mais très clairement, il nous expose l'histoire de sa maladie ; nous apprenons que ses antécédents sont nuls, en dehors d'un écoulement urétral de courte durée, il y a un mois, actuellement tari. Il n'a jamais saigné, était en parfaite santé et même robuste jusqu'à la semaine qui a précédé l'hospitalisation. Il lui arrivait fréquemment au cours de son travail de se blesser superficiellement aux mains et aux doigts, mais jamais ses blessures n'avaient manifesté la moindre difficulté à se cicatriser.

L'examen somatique note une rate débordant de trois travers de doigt les fausses côtes, non douloureuse ; le foie déborde lui aussi de trois travers de doigt ; il est indolore

et régulier. On palpe trois ganglions du volume d'une noisette dans chaque aisselle, un peu douloureux. Gencive, lèvre inférieure, langue et face interne des joues saignent continuellement, mais il n'existe pas de nécrose et l'haleine n'est pas fétide, on ne sent pas de ganglion sous-maxillaire. Il existe de multiples ecchymoses sur tout le corps ; les plaies de la main gauche ne suppurent plus, mais saignent. Des phlyctènes, sur la face dorsale de la main, contiennent un liquide trouble et hémorragique. Le malade y voit très peu de l'œil gauche ; l'examen ophtalmologique révèle la cause de cette amaurose ; il existe une hémorragie considérable de la papille gauche, s'étendant très loin, au delà de la macula. A droite, on note des hémorragies péri-papillaires plus limitées ; les deux rétines sont décolorées. L'examen des autres appareils est négatif.

Les examens biologiques suivants sont pratiqués :

Le 22 janvier 1938, numération et formule :

Globules rouges	2.370.000
Globules blancs	2.470
Taux d'hémoglobine	55 %
Plaquettes	20.000
Polynucléaires neutrophiles	14
Polynucléaires éosinophiles	2
Lymphocytes	51
Monocytes	3

Cellules à noyaux confus se rapprochant plutôt du myélocyte basophile que de la cellule souche 30 %

Anisocytose, polychromatophilie.

Hématies nucléées : 3 % leucocytes.

Frottis de moelle osseuse :

Polynucléaires	6
Polynucléaires neutrophiles	5
Polynucléaire éosinophile	1
Lymphocytes	19
Monocyte	1
Metamyelocytes	4
Myélocytes	70
Myélocytes neutrophiles	67
Myélocytes éosinophiles	3

Hématies nucléées éosinophiles et basophiles, leucocytes. 3 %

Etalement du liquide louche et hémorragique des phlyctènes digitales :

Nombreux diplocoques Gram positif isolés ou en courtes chaînettes strepto ou staphylocoques.

Sang :

Bilirubine	0,3 unités
Cholestérol	1 gr. 10

Urines :

Urates	0,062
Phosphates	1 gr.

Hémoculture : négative sur bouillon.

Médullo-culture : chaînettes paraissant être du streptocoque.

Signe du lacet fortement positif.

Temps de coagulation : supérieur à une heure et demie.

Caillot : irrétractile.

Temps de saignement : indéfini.

Malgré trois transfusions, l'état s'aggrave très rapidement, le malade aveugle et somnolent, dont la température s'est élevée à 39°, continue à saigner électivement des gencives et de l'orifice de ponction sternale ; la mort survient le 26 janvier, 12 jours après la blessure de la main gauche, 10 jours après les premiers symptômes.

Une nouvelle formule sanguine est faite à la veille de la mort.

Globules rouges	2.450.000
Globules blancs	3.900
Polynucléaires	22 %
Polynucléaires neutrophiles	20 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Lymphocytes	41 %
Monocytes	5 %
Myélocytes	14 %
Myéloblastes	18 %

Anisocytose, polychromatophilie.

Quelques hématies à granulation basophile, hématies nucléées 6 % leucocytes.

Autopsie. — Pas d'ecchymoses cadavériques.

Eviscération totale : pas de liquide dans le péritoine, ni dans les autres viscères. Il n'existe aucune hémorragie sous-séreuse. Le péritoine est parfaitement lisse et normal.

Foie : Poids 1.900 grammes, est augmenté de volume, pâle, jaunâtre, mais différent de l'aspect habituel du foie

gras. La coupe montre aussi la décoloration homogène de l'organe.

Rate : Très augmentée de volume ; poids : 550 gr., de consistance et de coloration normale. A la coupe, la substance splénique est homogène. Sa coloration n'est pas modifiée.

Reins : Poids, 185 gr. chacun, normaux, pâles.

Surrénales : Ne sont pas modifiées.

La muqueuse gastrique est fortement congestionnée, mais c'est à peine si l'on note dans la région pré-pylorique quelques fines hémorragies sous-muqueuses qui sont sans doute agoniques.

L'intestin et le pancréas sont normaux.

Il n'existe que de tout petits ganglions dans le mésentère.

Les poumons, la plèvre, le cœur et le médiastin ne présentent rien de particulier. Petits ganglions médiastinaux dont un est prélevé.

A signaler qu'un énorme hématome a envahi la région pré-sternale tout autour de la ponction qui a été pratiquée. Il existe dans chaque aisselle un ganglion tuméfié de la grosseur d'une cerise, qui a été prélevé. Rappelons que le malade avait dans le territoire de ces ganglions des exco-riations sur les mains infectées.

Examen histologique (coloration à l'hématine-éosine et au May Grunwald Giemsa) pratiqué par le Professeur Poursines dans le laboratoire du doyen Cornil.

Rate : Pas de processus hémorragique grossier, ni de nécrose. Un tout petit foyer hémorragique sous-capsulaire.

Capsule d'épaisseur normale.

La structure d'ensemble persiste en ce sens qu'on reconnaît des foyers de tissus lymphoïdes péri-vasculaires et parfois des sinus dont la cavité est presque entièrement comblée, se distinguant des cordons particulièrement riches en cellules. On est frappé par l'extrême appauvrissement en éléments lymphoïdes de la plupart des formations blanches, les lymphocytes étant réduits à une couronne ou une bande péri-vasculaire très étroite.

En somme, aplasie de la pulpe blanche, sans sclérose de celle-ci ; hyperplasie des éléments cellulaires, de la pulpe rouge avec souvent oblitération de la lumière des sinus.

Au fort grossissement : Dans la pulpe blanche, pas de réaction des cellules de la trame. Rares lymphoblastes. Majorité de lymphocytes adultes.

Dans d'autres follicules lymphoïdes aplasiques, les lymphocytes sont rares. Il n'y a pas de prolifération particulière de la trame.

Pulpe rouge : Zones où sinus et cordons sont vaguement reconnaissables.

Dans les cordons, rares cellules réticulaires. Abondantes cellules difficiles à identifier :

Cellules à noyau arrondi, régulier. Protoplasma abondant, de teinte grenat.

Le revêtement endothélial est mal visible, non hyperplasié. Des cellules histio-monocytaires et diverses cellules difficiles à identifier, mais rappelant le métamyélocyte, remplissent la cavité des sinus.

Il n'existe pas de cellules indifférenciées.

En résumé : la prolifération cellulaire à partir des éléments réticulo-endothéliaux orientés dans le sens myéloïde et érythroblastique, l'hypoplasie de la pulpe blanche dominant dans l'image microscopique de la rate.

Ganglion : L'organe offre une tendance à l'aspect homogène, les réactions cellulaires sont comparables à celles de la rate avec de nombreux monocytes éosinophiles.

Le foie présente l'aspect habituel de l'hépatite hyperplasique.

Les surrénales et le *pancréas* ne présentent absolument pas de lésion.

*
**

OBSERVATION 2

(Inédite, due à l'obligeance des D^{rs} J. OLMER

Médecin des Hôpitaux

et LÉNA, Chef de Clinique à la Faculté de Médecine)

M. Gab, âgé de 53 ans. Marié sans enfant. Ne présente aucun antécédent pathologique. Sa femme est décédée il y a un an d'ictus. Le début s'est fait progressivement en mai 1939 par de la dyspnée d'effort et de la fatigue générale. L'asthénie augmente progressivement, et oblige le malade à garder la chambre. L'examen général est entièrement négatif. Une radiographie pulmonaire est pratiquée et se montre normale. Le malade commence alors à se plaindre des dents. On constate un abcès dentaire au niveau de la canine supérieure droite. Une avulsion dentaire est pratiquée, suivie d'hémorragie abondante. Une température

élevée s'installe, et les hémorragies dentaires deviennent continues. Une sinusite maxillaire se produit. L'on pratique alors (juillet 1939), un examen hématologique (Docteur Andrac), qui donne les résultats suivants :

Globules rouges	1.500.000
Globules blancs	32.000
Polynucléaires neutrophiles	10
Polynucléaires éosinophiles	1
Myélocytes neutrophiles	3
Lymphocytes	21
Leucoblastes	54
Cellules indifférenciées	11

Un traitement par le Néothorium est institué. L'état général s'aggrave rapidement. Le Docteur J. OLMER, appelé en consultation, prescrit des transfusions de sang.

Une première transfusion de 100 cc. est pratiquée, mais le malade meurt le 5 août 1939.

*
* *

OBSERVATION 3

(CORNIL, DE VERNEJOL, PAILLAS et LLUCIA)

(*Le Progrès Médical*, 11 Janvier 1936)

Ménal., âgé de 36 ans, sujet italien, est hospitalisé à l'Hôtel-Dieu, salle Moulaud, le 16 novembre 1933. Ses antécédents ne présentent rien de particulièrement notable. Marié, sa femme est en bonne santé, il n'a pas d'enfants. Lui-même a contracté une bronchite un an auparavant, rapidement guérie ; il ne se connaît pas de maladie vénérienne, il nie tout éthylisme.

Vers le 15 octobre 1933, c'est-à-dire un mois avant l'entrée à l'hôpital, des furoncles apparaissent sur les deux membres inférieurs, et se compliquent d'adénites inguinales qui suppurent et se fistulisent du côté gauche. Quelque temps après, une adénopathie sous-maxillaire droite se transforme en un adéno-phlegmon, qui nécessite l'hospitalisation.

L'examen du 16 novembre nous met en présence d'un malade remarquable par sa pâleur. Un volumineux adéno-phlegmon sous-maxillaire, de consistance ligneuse, s'étend sous la branche horizontale droite du maxillaire et fran-

chissant la ligne médiane, déborde sur le côté gauche. Les dents sont toutes saines, sans carie apparente. Au niveau des membres inférieurs, on constate la présence des cicatrices des furoncles antérieurs. Il n'y a pas d'adénopathie inguinale droite, mais à gauche, il existe une fistule ganglionnaire. Les autres territoires lymphatiques sont indemnes.

Le 17 et le 19 novembre, on pratique une injection de « propidon », qui ne s'accompagne pas de réaction fébrile. La température se maintient à 39°.

Le 30 novembre, l'abcès s'étant fistulisé durant la nuit, on fait sous anesthésie, au chlorure d'éthyle, une longue incision sous-mentonnière qui permet l'issue de un quart de litre de pus franc bien lié.

Le 21 novembre, la température est en baisse (37°6), mais le 22, elle remonte à 38° et le 23, on fait une nouvelle injection de propidon.

Le 24 novembre, l'état général est stationnaire, la température est à 38°8. De chaque côté du cou, on perçoit à la palpation, de volumineux ganglions durs et douloureux, sans péri-adénite, siégeant le long des chaînes carotidiennes.

Le 25 novembre, une radiographie du maxillaire inférieur ne révèle pas de lésions osseuses.

Le 26 novembre, un ganglion rétro-maxillaire gauche est en voie de ramollissement.

Le 27 novembre, un examen de sang (Docteur Antoniotti) donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.139.000
Globules blancs	40.300

Formule leucocytaire :

Poly-neutro	9
Myélo-neutro	2
Lymphocytes	24
Formes de transition	8
Monocytes	18
Monoblastes	31
Cellules indifférenciées	8

Hématies nucléées 4 %. Anisocytose et poïkilocytose marquée. Légère chromatophilie.

Le 28 novembre, adénite de la région inguinale droite avec périadénite. Dans la profondeur de la fosse iliaque gauche, on perçoit une masse volumineuse, dure et douloureuse. Les champs axillaires et jugulaires sont le siège de poly-adénopathies ; il existe également une hypertrophie modérée des ganglions occipitaux. Une radiographie thoracique précise l'existence d'ombres hilaires et l'obscurcissement de l'espace rétro-cardio-aortique. La rate est perceptible, sans être palpable.

Il semble que les hypertrophies ganglionnaires se produisent par poussées successives : la température n'est qu'à 38°1 ce jour-là.

Le 2 décembre, toutes les chaînes ganglionnaires accessibles à l'exploration clinique sont envahies. Les ganglions sont d'abord gros, durs, douloureux ; ils évoluent ensuite vers la suppuration.

Le ganglion rétro-maxillaire gauche est nettement fluctuant. Par ponction aseptique, on retire 4 centimètres cubes de pus bien lié, couleur purée de pois, dans lequel l'examen direct met en évidence, des polynucléaires intacts et de nombreux staphylocoques. La culture du pus confirme également l'existence de ces germes. Par contre, l'hémoculture est négative.

Le 4 décembre, les masses inguinales droites et rétro-maxillaires gauches se fistulisent.

Sous anesthésie locale à la syncaïne, on pratique une biopsie ganglionnaire au niveau de la chaîne thoracique externe gauche à la hauteur du mamelon et à quatre travers de doigt en dehors de lui. (Pour l'examen histologique voir p. 65).

Ce même jour, on constate une stomatite avec pyorrhée alvéolo-dentaire.

Le soir du 4 décembre, le décès survient dans l'adynamie.

Pendant les deux dernières semaines de cette évolution, la température s'est progressivement abaissée, de telle sorte que la température préterminale était seulement de 37°2. La nécropsie a été impossible par suite de l'opposition de la famille.

RESUME DES OBSERVATIONS RECUEILLIES
DANS LA LITTERATURE

OBSERVATION 4 (BACALOGU et ENACHESCO)
(*Le Sang*, 1932, p. 233)

Homme âgé de 20 ans, entre à l'hôpital le 15 février 1931. Aucun antécédent pathologique. Il est malade depuis quatre semaines. Il a présenté des courbatures avec fièvre, puis angine accompagnée de ganglions cervicaux. Les adénopathies se sont ensuite généralisées. Apparition d'un syndrome hémorragique (épistaxis-purpura), puis ulcération des amygdales et gingivorragies.

L'hémogramme donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.600.000
Globules blancs	280.000
Lymphoblastes	65 %
Lymphocytes	25 %
Myélocytes	1 %
Polynucléaires	3 %
Hémoglobine	45 %
V. G.	90

Anisocytose et poïkilocytose. Réaction des oxydases : négative. Le malade meurt 8 jours après son entrée à l'hôpital. L'hémoculture pratiquée avec du sang prélevé par ponction cardiaque immédiatement après la mort, contient de nombreux streptocoques. La culture inoculée par voie intra-péritonéale à la souris, entraîne sa mort en 18 h. par streptococcémie. Le strepto isolé n'est pas hémolytique.

L'autopsie démontre une infiltration lymphoïde généralisée. Tous les ganglions et la rate sont envahis par des éléments leucocytaires. La moelle osseuse, les amygdales et tous les viscères sont farcis de streptocoques.

*
**

OBSERVATION 5 (BOUNCIN et JONESCO)
(*Archives roumaines Méd. Exp.*, Janvier 1930)

Enfant de 14 ans. Présente en novembre 1928 une amygdalite avec fièvre, en janvier 1929 une nouvelle angine. Depuis, l'enfant se sent fatiguée. En mars, elle

présente des pétéchie et du purpura. Une fièvre s'installe, oscillant aux alentours de 39°. La malade entre alors à l'hôpital. Une hémoculture pratiquée le 31 mars 1929 donne naissance à un streptocoque fortement hémolytique, qui sera retrouvé dans les cinq hémocultures faites durant le mois de mai. Malgré une thérapeutique antistreptococcique (sérum-autovaccin), l'état général s'aggrave. Des hémorragies apparaissent. Mais au mois de juin, l'état général s'améliore, la fièvre disparaît, mais des adénopathies sous-maxillaires surviennent. En juillet, la température reprend, alors que le 5 juillet l'adénopathie diminue de volume, puis disparaît. Décès le 20 juillet.

Examens hématologiques :

Les 26 mars - 26 avril - 13 mai - 26 juin - 13 juillet :					
Globules rouges :	3.180.000	720.000	4.160.000	2.100.000	1.200.000
Globules blancs :	18.000	1.800	16.000	60.000	62.000
Polynucléaires :	23	50,5	70	2	3
Myélocytes :	0	11	3	0	0
Lymphoblastes :	22	5	0	93	92
Lymphocytes :	53	26	14	3	3
Cellules de Turk :	0	7	1	2	1
Mononucléaires :	11	0	12	0	0

*
**

OBSERVATION 6 (BRODIN et DUMAS)
(Soc. Méd. Hôp. Paris, 1^{re} Juin 1934)

Femme âgée de 39 ans. Dans ses antécédents, rien d'important à signaler. Opération d'appendicite à l'âge de 30 ans. Bien réglée. A toujours été maigre. Le 8 janvier 1934, se sent fatiguée, a une angine légère avec température à 38°. Les règles surviennent, anormalement longues et

abondantes. Le 22 janvier apparaissent des gingivorragies. Dans la nuit du 24 au 25, survient un grand frisson. La température est à 39°. Le 25 janvier, un hémogramme donne les résultats suivants :

Globules rouges	1.953.000
Globules blancs	3.200
Polys neutros	34
Lympho	38
Polys basos	1,5
Poly eosino	0,5
Myélocytes	6
Hémoglobine	35 %
V. G.	0,89
2 hématies nucléées pour 100 leucocytes.	

L'état général s'aggrave. Des hématomes spontanés apparaissent, ainsi qu'une épistaxis nécessitant le tamponnement. Le 1^{er} février, une transfusion de 400 cc. provoque une amélioration, mais la température remonte et la mort survient le 5 février.

	30 janv.	3 fév.
Globules rouges	1.760.000	720.000
Globules blancs	4.000	11.800
Polys neutros	23	17
Lymphos	41	9
Grands monos	19,5	15
Poly eosino	0,5	0
Poly baso	0,5	0
Myélocytes neutrophiles	15,5	59
Hématies nucléées pour 100 leucocytes	3	

Une hémoculture pratiquée le 1^{er} février donne naissance à des streptocoques qui, injectés au lapin, au cobaye et à la souris, ne font preuve d'aucun pouvoir pathogène.

*
**

OBSERVATION 7

(BRULÉ, HILLEMAND, COTTET et SIGUIER)
(Soc. Méd. Hôp. Paris, 23 Février 1934)

M^{me} L., 35 ans, infirmière. En juillet 1933, blessure à la main gauche en faisant un pansement septique. Signes locaux et généraux. 15 jours plus tard, panaris de la main

droite avec état général sévère. Incision du panaris. Pas d'examen de pus. Entre dans le service le 3 août. La fièvre est à 39°, la pâleur est intense. Le 13 août apparaît un abcès de la fesse, dont le pus est stérile. Plusieurs immuno-transfusions sont pratiquées sans résultat. Le 1^{er} septembre, l'amaigrissement est extrême, la rate légèrement hypertrophiée; il y a de petits ganglions cervicaux et inguinaux. Quelques points de folliculite apparaissent. Le 18 septembre, foyer pulmonaire gauche avec signes pleuraux. Coma et mort. Pas d'autopsie. Six hémocultures pratiquées n'ont jamais poussé.

Hémogrammes :

	3 août	1 ^{er} sept.	16 sept.
Globules rouges	1.337.500	2.940.000	2.870.000
Globules blancs	11.400	7.200	13.800
Polynucléaires	24	7	2
Moyens monos	43	17	15
Lymphocytes	24	10	4
Grands monos	7	16	5
Cellules souches	2	37	62
Promyélocytes		2	12
Myélocytes		1	
Métamyélocytes		3	
Normoblastes p. 100 leucocytes		1	

*
**

OBSERVATION 8 (CANTONI)
(*Hematologica*, 1937)

Il s'agit d'une jeune femme obèse, qui vient de suivre une cure d'amaigrissement. Elle présente un grave tableau fébrile avec séro-positif pour le para B. Puis apparaissent une stomatite, des hémorragies, une profonde anémie hyperchrome avec thrombopénie et lymphocytose. Le sang circulant contient des prolymphocytes et des lymphoblastes. L'apparition terminale d'une angine nécrotique et d'un très grand nombre d'hémocytoblastes fait poser le diagnostic, confirmé par l'autopsie de lymphadénose aiguë leucémique postinfectieuse.

OBSERVATION 9

(CHEVALLIER, LÉVY-BRÜHL, J. BERNARD et Z. ELY)

(Soc. Fr. Hématol., 4 Mai 1932)

Femme de 23 ans, présentant une petite hémogénie constitutionnelle. En décembre 1931, hémorragie menstruelle très importante. La malade est opérée, l'on trouve une grosse salpingite bilatérale. Suites opératoires excellentes. Se met à saigner à partir du 5 février. Entre dans le service le 5 mars. L'examen est entièrement négatif. On note seulement une température élevée, et des éléments purpuriques. Des transfusions sont pratiquées. La mort survient le 25 mars.

Hématologie : Temps de coagulation, 18 minutes. Temps de saignement, plus d'une heure.

Anémie progressive de 4.176.000 à 968.000.

Hypoplaquetose.

Leucocytose progressive de 8.200 à 124.000.

Bactériologie. — Hémoculture positive contenant des bâtonnets à bouts arrondis, légèrement recourbés, gram +, fermentant le glucose et la saccharose. Le germe ne se montre pas pathogène pour les animaux.

*
**

OBSERVATION 10 (COSTE)

(Soc. Méd. Hôp. Paris, 16 Mars 1934)

Homme de 27 ans, atteint de tuberculose pulmonaire unilatérale traitée par les sels d'or. Le traitement paraît bien supporté. Mais à la 5^e injection, purpura, érythrodermie, desquamation de la face. Stomatite et angine diffuse. Température à 40°. Dans la nuit, agitation, hémorragie intestinale. Mort le lendemain matin.

Hémoграмme :

Cellules indifférenciées	38
Leucoblastes	28
monocytes	19
Lymphocytes	5
Cellules de Turk	6
Myélocytes neutrophiles	2
Cellules de Riéder	1
Poly neutro	1
Poly eosino	0,5

Autopsie. — Suffusions hémorragiques au niveau du tube digestif. Alvéolite œdémateuse des poumons. Néphrite aiguë tubulaire et glomérulaire. Artérioles rénales bourrées d'éléments blancs. Rate et ganglions farcis de cellules mononucléées à gros noyau. La moelle osseuse contient de très nombreuses cellules souches typiques.



OBSERVATION 11

(FLANDIN, LENÈGRE, BOUSSER, GALLOT et J. BERNARD)

(*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 Mars 1934)

Femme de 27 ans. Est en traitement pour carie dentaire. A H. La mère a été soignée pour chlorose. Début de la maladie en juin 1933, par des vertiges, des gengivorragies. Puis apparition de douleurs dans la fosse iliaque droite qui la fait entrer à l'hôpital pour appendicite. A l'entrée (17 juillet 1933), pâleur extrême, rate légèrement palpable. Epiphyse tibiale gauche douloureuse. La température est à 39°. Du sang prélevé par ponction veineuse, ainsi que par ponction de rate, est mis à la culture ; dans les deux cultures pousse un streptocoque viridans, doué d'un pouvoir hémolytique accentué.

Assez rapidement, apparaît un exsudat pultacé sur les amygdales. Des immuno-transfusions sont pratiquées, qui améliorent l'état général. L'ensemencement des urines donne un streptocoque sans rapport avec celui qui a été isolé par hémoculture. Un prélèvement pharyngé montre des pseudo-diptériques, des staphylocoques, des entérocoques, du streptocoque viridans semblable à celui isolé par hémoculture et du strepto non viridans. L'amélioration est passagère. L'anémie s'accroît. Le 8 octobre, extraction d'une dent de sagesse cariée. Le 16, nouvelles hémorragies gingivales graves, avec température irrégulière. Une splénectomie est tentée le 30 octobre. Décès 3 heures après par syncope.

Inoculation et cultures de la rate : négatives.

Hématologie :

Les 12 juill., 21 juill., 18 août, 26 août, 20 oct., 25 oct.

Globules rouges :

2.270.000 2.780.000 3.300.000 1.810.000 1.200.000 800.000

Globules blancs :

3.600 3.000 20.400 6.000 55.000 35.000

Polys neutros :

13 54 35 16 2 0

Mono :

42 29 17 42 16 30

Lympho :

23 14 21 1 12 14

Myélocytes :

7 1 8 3 10 18

Cellules souches :

15 1 15 36 63 36

*
**

OBSERVATION 12 (HENNING)

(*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* 1936. T. 178, p. 538)

Femme de 47 ans, chez laquelle sont posés successivement les diagnostics d'anémie hyperchrome avec leucopénie et lymphocytose, puis de panmyélophthisie, à cause de l'absence de mégaloctes. Mais la ponction de la moelle osseuse redresse le diagnostic, en montrant de très nombreux myéloblastes.

Ultérieurement, apparaissent de multiples abcès à staphylocoques cutanés et musculaires, avec retour de la ponction sternale à la normale. La guérison apparente se maintient pendant 3 mois, au bout desquels survient une rechute. La ponction sternale montre de nombreux myéloblastes non granuleux. L'hémoculture est positive au colibacille. Décès.

OBSERVATION 13 (JULLIARD)

(Archives des Maladies du Cœur, 1931, p. 311)

Soldat de 25 ans. Présente un phlegmon typique de l'amygdale. Incisé le 23 juillet 1930. Mais la persistance de la fièvre fait pratiquer un prélèvement pharyngé, qui montre des bacilles de Löffler. La sérothérapie est inefficace, une angine nécrotique se développe. Le 31 juillet, apparaissent des signes de congestion, puis d'épanchement pleural de la base droite. Une ponction ramène du pus contenant du colibacille, du pneumocoque, du staphylocoque et de l'entérocoque. La mort survient le 8 août.

Hémogramme du 29 juillet :

Globules rouges	1.900.000
Globules blancs	16.000
Monoblastes	63
Monocytes	23
Cellules de Turk	1
Lymphocytes	7
Polynucléaires	6

Autopsie : Foyer de nécrose pulmonaire sans B K, ni pus. Très rares polynucléaires. Très nombreux germes. Rate et système réticulo-endothélial très hyperplasiés. Aspect histologique de leucémie aiguë.

*
**

OBSERVATION 14 (LABBÉ, BOULIN et BALMUS)

(Soc. Méd. Hôp. Paris, 23 Mai 1934)

Homme 29 ans. Début en novembre 1933 par céphalées et asthénie. Le 27 novembre, le malade a un vertige, fait une chute sans perte de connaissance. Entrée à l'hôpital le 28 novembre. Température 39°5, vient de présenter un épistaxis abondant. Malade pâle, amaigri. L'examen montre une angine pultacée bilatérale et un abcès de la deuxième molaire supérieure droite. La rate est percutable sur quatre travers de doigts. Il y a quelques ganglions inguinaux. L'incision de l'abcès dentaire n'amène pas de sédation. La température se maintient oscillante. Le 11 décembre appa-

raît une pyodermite généralisée, puis suivent des hémorragies gingivales. Décès le 23 décembre.

Examens de laboratoire : Séro de Widal : Négatif.

Hémocultures : Négatives le 1^{er} et le 16 décembre, positive au staphylocoque doré le 22 décembre. L'examen du pus de la folliculite montre la présence de staphylocoques dorés.

Hémogrammes :

	1 ^{er} déc.	15 déc.	20 déc.
Globules rouges		1.904.000	1.032.000
Globules blancs		30.800	28.000
Hémoglobine		35 %	30 %
V. G.		0,92	1,5
Réticulocytes		1 % leucocytes	0,5
Normoblastes	0,5	0	1
Polynucléaires	20	28	17,5
Grands monos	50	39	52,5
Moyens monos	7,5	15,5	6,5
Lymphocytes	14,5	12,5	19
Myélocytes	5	3	2,5
Cellules de Turck	2	2	0,5
Leucoblastes	0,5	0	1,5

*
**

OBSERVATION 15 (LE RASLE et BOIVIN)
(Soc. Fr. Hématol., 2 Mai 1932)

Enfant de 4 ans. A eu à l'âge de 1 an et demi, une anémie ayant duré 3 mois. En septembre 1931, a présenté de l'asthénie et des ganglions inguinaux. L'examen hématologique avait montré : Globules rouges : 1.050.000 ; globules blancs : 8.000, dont 82 % de myéloblastes. L'enfant est traité par des transfusions. Le 2 octobre apparaissent des épistaxis et du purpura. Nouvelle transfusion. Le 20 octobre, survient une fièvre oscillante, puis les ganglions inguinaux augmentent de volume. Une otite double et des furoncles de la région lombaire apparaissent. Les ganglions inguinaux et sous-maxillaires suppurent et se fistulisent. Toutes les manifestations suppurées guérissent, la fièvre disparaît, et l'enfant paraît guéri en janvier 1932.

En février, survient une rechute avec fièvre élevée, otite, et escharres au niveau des lèvres. L'examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges	2.400.000
Globules blancs	6.500
Monocytes	88 %
Lymphocytes	11
Polynucléaires	7
Décès le 1 ^{er} mars.	

OBSERVATION 16 (LEREBOULLET et BAIZE)
(*Le Sang*, 1936, p. 279)

Obs. 1. — Enfant de 4 ans. En août 1927 : poussée thermique avec diarrhée. En octobre 1927, poussée de furonculose. En décembre 1927, angine avec adénopathies sous-maxillaires, fièvre et hépatosplénomégalie.

Hématologie : G. R. : 2.300.000. G. B. : 100.000, dont 90 % de leucoblastes. Décès le 5 février 1928.

Obs. II. — Enfant de 3 ans. — B. W. et Hecht légèrement positifs chez la mère. L'enfant a la coqueluche en avril 1928. En juin 1928 apparaissaient de la fièvre, des hémorragies gingivales, adénomégalie, hépatosplénomégalie.

Héмограмме : G. R. : 1.600.000. G. B. : 42.000. Lymphocytes : 40 %. Moyens mono : 43 %. Grands monos : 12 %. Polyneutro : 3 %. Présence de nombreux myéloblastes. Décès le 28 juin au 20^e jour de la maladie.

L'enfant décédé a deux frères : Pierre 7 ans, Gaston 21 mois. Pierre a eu, il y a peu de temps, une hémorragie rectale abondante. Ils sont en bonne santé apparente en novembre 1938, lorsqu'on pratique chez eux un hémogramme qui donne :

	Pierre	Gaston
Globules rouges	4.630.000	4.750.000
Globules blancs	34.000	80.000
Lymphos	60	70
Moyens monos	12	8
Grands monos	3	2
Polynucléaires	17	17
Formes de transition	1	1

Sur les deux lames, se voient en grande quantité des cellules ayant tous les caractères de cellules souches et qui sont étiquetées lymphocytes dans l'examen ci-dessus. Un traitement radiothérapique est institué, qui ramène rapidement un retour à la normale des deux formules. De 1929 à 1934, les enfants ont été suivis et se portent bien.

*
**

OBSERVATION 17 (LIDZKA et WASOWSKI)
(*Polska Gazeta Lekarska*, 1933, T. XII, p. 679)

Enfant de 7 ans. Présente une angine, puis des manifestations septiques multiples, ostéomyélite du tibia droit et du maxillaire inférieur, otite et mastoïdite. L'intervention chirurgicale, motivée par cette dernière complication, est suivie par l'apparition d'un tableau complet de leucémie aiguë lymphoïde avec anémie, thrombopénie, leucopénie, avec lymphocytose relative. L'enfant présentait de l'hépatosplénomégalie et de l'hypertrophie ganglionnaire. A cette symptomatologie déjà très chargée est venu s'ajouter un syndrome de Mickulicz caractérisé. Echec du traitement arsenical. Effet franchement défavorable des Rayons X. Mort rapide.

*
**

OBSERVATION 18 (MAS Y MAGROS)
(*Soc. Fr. Hématol.*, 5 Mars 1937)

Obs. I. — Femme de 28 ans. — Entre à l'hôpital dans un état de pâleur intense, avec une fièvre à 39-40°. L'examen montre une angine nécrotique, suivie bientôt de nécrose du maxillaire inférieur, avec expulsion de sequestres. Un traitement par le novarsénobenzol intra-veineux amène une guérison rapide de l'angine et de la nécrose du maxillaire, mais n'entrave pas l'évolution mortelle de la leucémie, qui se fait en 18 jours.

Hémogramme :

Avant novar = G. R. : 3.200.000 - G. B. : 13.600, dont 90 % de myéloblastes.

Après novar = G. R. : 1.800.000 - G. B. : 17.000, dont 99 % de myéloblastes.

Observation II. — Femme de 34 ans. — L'affection débute par une angine aiguë fusio-spirillaire, qui est traitée par le novarsénobenzol et guérit rapidement. Mais il persiste de l'asthénie. Trois semaines après, apparaît une température élevée, et la mort survient en quatre semaines.

Hématologie : G. B. : 98.000, dont 89 % de myéloblastes.

*
* *

OBSERVATION 19 (MARCHAL, M^{lle} BRUN et GRUPPER)

(Soc. Méd. Hôp. Paris, 14 Décembre 1934)

Homme 30 ans. Début en mai 1934 par un phlegmon de l'amygdale droite, suivi d'un phlegmon de l'amygdale gauche, avec température à 40°. Incision. Guérison apparente au bout de 10 jours.

Mais trois semaines après, apparaissent des ganglions sous-maxillaires, puis au bout d'un mois et demi s'installe un amaigrissement progressif. Les ganglions augmentent de volume. Le 15 juin, un examen hématologique ne montre rien de particulier, à part une anémie à 2.100.000. Début juillet, apparaît une angine ulcéro-nécrotique bilatérale. Les adénopathies se généralisent. Une fièvre oscillante apparaît. L'état général s'aggrave. Le 15 septembre, le foie et la rate sont gros et douloureux, la malade est d'une pâleur cireuse. La mort survient le 25 septembre 1934.

Antécédents du malade : Micropoly-adénopathie dans l'enfance. Angines fréquentes. Une radio pulmonaire pratiquée en 1931, aurait montré des sommets suspects.

Examen hématologique, pratiqué le 11 septembre :

Globules rouges	1.300.000
(avec anisocytose, poïkilocytose)	
Globules blancs	35.000
Polys neutros	4
Poly eosino	0,4
Lympho	7
Monocytes	76
Monoblastes	5
Cellules souches	2
Myélocytes	2
Temps de saignement : 4 minutes 30.	
Temps de coagulation : 24 minutes.	

Les examens ultérieurs montrent une élévation du taux des monoblastes qui s'élève à 46 % et de celui des cellules indifférenciées (47 %).

Biopsie d'un ganglion axillaire : Métaplasie leucoblastique.

La culture de fragments de ce ganglion donne naissance à des corps bacillaires faiblement fuschinophiles contenant de fines granulations acido-résistances. Les phases de la culture reproduisent le cycle évolutif du virus tuberculeux.

L'autopsie montre une infiltration leucoblastique généralisée à tous les viscères. La rate est le siège d'une hyperplasie réticulo-endothéliale. Le thymus est volumineux, bien encapsulé, et pèse 95 grammes. Les poumons contiennent quelques nodosités d'aspect caséeux.

*
* *

OBSERVATION 20 (HENNING)

(*Deutsch. Arch. Klin. Méd.*, 1931)

Femme de 29 ans. Le début de l'affection se fait par un abcès dentaire. L'avulsion dentaire est suivie d'une poussée thermique à 39°. La température se maintient oscillante. Une hémoculture est positive au pneumocoque. La mort survient rapidement.

Hémogramme :

Globules rouges	2.000.000
Globules blancs	56.000
Polys neutro	4 %
Polys eosino	4 %
Lymphocytes	11 %
Monocytes	60 %
Monoblastes	24 %

L'autopsie montre des lésions caractéristiques de leucémie aiguë.

*
* *

OBSERVATION 21 (MERKLEN, WOLF et MELNOTTE)

(*Soc. Fr. Hématol.*, 3 novembre 1932)

Homme de 21 ans, entre à l'hôpital pour accident de la dent de sagesse inférieure gauche (31 mai 1932).

Antécédents — Antécédents collatéraux : Un de ses frères a eu une pleurésie, une de ses sœurs est atteinte de diabète insipide.

Antécédents personnels : A eu un ictère fébrile en 1931. En janvier 1932, a été hospitalisé pour un « abcès lymphangitique de la cuisse droite ». Depuis, est pâle et asthénisé.

L'examen montre un malade très anémié, asthénique, mais dont l'état général est bon. L'examen clinique est entièrement négatif. Il n'y a pas de fièvre. Une thérapeutique antianémique est instituée. L'état reste stationnaire jusqu'au 27 juin. A ce moment-là, apparition d'hémorragies rétinienues et de fièvre à 39°. L'asthénie augmente, et le malade meurt le 23 juillet 1932.

Hémogrammes :

	18 juin	7 juillet	16 juillet
Globules rouges	2.000.000	1.200.000	1.000.000
Globules blancs	56.750	54.000	84.000
Cellules indifférenciées ..	6	9	3
Myéloblastes	79	86	76
Myélocytes	11	4	11
Polys	4	0	10
Lymphos	0	1	0

Temps de saignement : 11 minutes.

Temps de coagulation : 12 minutes.

Signe du Lacet positif.

Plaquettes : 18.000.

Les hémocultures restent négatives.

L'autopsie montre l'existence d'une leucémie aiguë myéloblastique.

*
**

OBSERVATION 22 (MERKLEN, GOUNELLE et KABAKER)

(Soc. Méd. Hôp. Paris, 19 Janvier 1934)

Femme de 32 ans. A présenté en juin 1933 une furonculose qui a duré trois semaines.

A ce moment-là, un examen hématologique pratiqué n'a rien montré de particulier. Fin juillet, purpura, suinte-

ment gingival. Le 7 août, hémogramme normal, sauf une hypoplaquétose à 20.000. Pendant tout le mois d'août, des hémorragies profuses (gingivorragies, métrorragies) s'accompagnant d'un état fébrile à 38°-39°. Le 25 août, la rate débordé de deux travers de doigt. Le 31 août, l'état général s'aggrave, on note un sphacèle des muqueuses labiales et gingivales. Le décès survient le 2 septembre.

Hémogrammes :

	25 août	30 août	1 ^{er} sept.
Globules blancs	—	12.000	11.000
Polynucléaires	22	22	4
Moy. mononucléaires	24	6	16
Monocytes	6	0	0
Lymphocytes	32	31	36
Myélocytes	16	12	6
Myéloblastes	0	26	38

*
**

OBSERVATION 23 (PAROULEK)

(*Archives Mal. du Cœur*, 1927, T. II, p. 618)

Femme de 41 ans, sujette à des angines fréquentes. Au début de février 1926, elle présente une angine avec douleurs gingivales, accompagnée de fièvre élevée et de purpura. De nombreuses extractions dentaires sont pratiquées. La malade est hospitalisée en avril 1926. On constate une ulcération amygdalienne, des adénopathies cervicales. La température reste élevée, entre 39° et 41°. Traitée par des transfusions associées à des injections T. M. de lait, elle s'améliore rapidement et la guérison est complète fin mai et se maintient jusque'en janvier 1927.

A ce moment-là, nouvelle angine ulcéreuse avec température à 39°. Mort en une semaine. La culture d'un prélèvement pharyngé avait montré du pneumocoque. L'hémoculture faite le 26 janvier 1927 est positive au staphylocoque, au streptocoque et au pneumocoque.

Hémogrammes :

20 avr. 1926 20 mai 1926 26 janv. 1927

Globules rouges	1.500.000	3.500.000	1.400.000
Globules blancs	1.300	8.000	20.000
Polynucléaires	0	55	0
Myélocytes	54	19	1
Myéloblastes	0	1	91
Lymphocytes	40	30	8

*
**

OBSERVATION 24 (PERRIN, KISSEL, PIERQUIN)
(*Paris Médical*, 25 juin 1938)

Femme de 44 ans, entre à l'hôpital le 17 octobre 1937 pour anémie fébrile hémorragique. Dans ses antécédents, l'on trouve, à l'âge de 17 ans, une crise de rhumatisme articulaire aigu avec localisation cardiaque. La malade travaille depuis 11 ans dans un atelier de chaussures. Elle séjourne depuis quelques temps dans un atelier où l'on emploie un produit contenant 75 % de benzol.

En août 1937, œdèmes des membres inférieurs et dyspnée traitées par salicylate. En octobre, survient de la fièvre, qui s'élève progressivement à 40°, l'état général devient rapidement grave, la malade délire, perd ses matières et ses urines. A l'entrée à l'hôpital, la malade est pâle, obnubilée. On note un purpura généralisé et un souffle systolique de la pointe. La rate est perceptible sur trois travers de doigt. Il existe un placard de folliculite au niveau de l'épaule droite. Le 15 octobre, épistaxis abondant.

Décès 36 heures après l'entrée à l'hôpital.

Divers examens ont été pratiqués le 15 octobre.

Temps de saignement : 5 minutes.

Temps de coagulation : 10 minutes.

Signe du lacet : Positif.

Hémogramme :

Globules rouges	1.560.000
Globules blancs	1.800
Polys	17
Lymphocytes	53
Moyens monos	4
Grands monos	9
Leucoblastes	17

Myélogramme :

Polys	0
Metamyélocytes	0
Myélocytes	0
Promyélocytes	0
Leucoblastes	80
Erythroblastés	15
Lymphocytes	4
Cellules réticulo-endothéliales	1

Splénogramme :

Polys	0
Lymphocytes	82
Monocytes	3
Leucoblastes	15

Hémoculture : Au bout de 18 heures, poussent de très nombreuses chaînettes de streptocoques, qui est hémolytique pour les globules de la malade.

*
**

OBSERVATION 25 (RAYBAUD et JOUVE)

(Soc. Méd. Hôp. Paris, 15 Janvier 1937)

Homme 21 ans, entre à l'hôpital avec le diagnostic d'oreillons. Début trois semaines auparavant par un « bouton » de la région malaire gauche. Huit jours plus tard, apparition d'une ulcération de la muqueuse jugale droite, avec adénopathie cervicale bilatérale. Puis apparaissent des frissons, de la fièvre, des céphalées, des épistaxis.

A l'examen, l'on note des gingivorragies, un hypertrophie bilatérale des ganglions cervicaux, une légère adénomégalie inguinale et axillaire. Les deux amygdales sont hypertrophiées. La rate et le foie sont gros. L'état général s'aggrave rapidement. La température est à 40°, des hémorragies profuses se produisent (épistaxis, hématomés, hémoptysie, méléna, gingivorragie), et la mort survient 25 jours après le début de la maladie.

Hémogramme :

Globules rouges	2.300.000
Globules blancs	32.000
Polys	1
Lymphocytes	91 %
Lymphoblastes	8 %

Hémoculture : Streptocoque hémolytique caractérisé, dont l'injection au lapin provoque une hyperthermie durant trois jours.

L'autopsie montre un processus réticulocyttaire très marqué et une hyperproduction lymphoïde, ainsi que de nombreuses embolies microbiennes.

*
**

OBSERVATION 26 (SABRAZÈS et SARIC)

(*Observation n° 17, p. 280*)

Homme 27 ans. En février 1933, angine « bizarre » ayant duré 15 jours. En avril 1933, douleurs à localisations variées, puis abcès multiples sous-cutanés et anémie. Amélioration par une thérapeutique antianémique. En septembre 1933, nouvelle angine, abcès de la région palébrale et otite moyenne.

Hospitalisation le 30 octobre. On note une stomatite putride avec gingivite gangréneuse, des fausses membranes sur l'amygdale, une tuméfaction de la région angulo-maxillaire droite. La température est à 39-40°. Un prélèvement pharyngé montre des bacilles diphtériques longs. L'examen hématologique donne les résultats suivants : G. R. : 2.500.000. G. B. : 6.000, dont 75 % de lymphoblastes. Le décès survient le 8 octobre, en hyperthermie.

*
**

OBSERVATION 27 (SARAGEA et VALTER)

(*Soc. Roumaine d'Hématologie, 9 Mai 1934*)

Garçon de 15 ans. En septembre 1932, fatigue générale avec amaigrissement. Entre à l'hôpital le 14 novembre 1932. L'enfant est pâle, ne présente aucun signe objectif. Mais la rate augmente rapidement de volume, l'état général s'aggrave rapidement. Le 19 novembre, la température monte à 40°. Le 20, s'installe une hémiparésie droite avec dysarthrie. Décès le 25 novembre.

Hémogrammes :

	1 ^{er} nov.	18 nov.	22 nov.	25 nov.
Globules rouges	413.000	430.000	450.000	420.000
Globules blancs	3.300	5.000	6.000	25.000
Polynucléaires	30	45	47	18
Myéloblastes	0	20	45	70
Lymphocytes	54	34	11	7
Mononucléaires	16	1	0,5	2

L'hémoculture, pratiquée le 22 novembre, est positive au streptocoque.

L'autopsie montre une leucémie myéloïde aiguë. Dans les ensemençements du foie, de la rate et du cœur, se développe un streptocoque hémolytique.

*
**

OBSERVATION 28 (VOIT et LANDER)

(*Klin-Woch*, 13 Juin 1938)

Enfant de 15 ans, présente depuis 10 jours une température oscillante à 39-40°, qui est accompagnée d'épistaxis. Il entre à l'hôpital le 10 janvier 1937. Dans ses antécédents, angines fréquentes. L'examen montre une hypertrophie des amygdales, qui sont le siège d'une suppuration nette. Une tonsillectomie est pratiquée, qui est bien supportée, mais est suivie de l'apparition d'un abcès périnéal, qui contient des colibacilles. L'hémoculture, pratiquée le 15 janvier, est négative. La température redevient normale le 17 janvier et pendant 15 jours, une amélioration considérable se produit. Mais le 8 février, la température remonte et le malade meurt le 10.

Hématologie :

	12 janv.	30 janv.	9 fév.
Globules rouges	2.400.000	4.100.000	2.000.000
Globules blancs	3.500	3.600	71.000
Mononucléaires	1	10	10
Polynucléaires	10	46	2
Lymphocytes	82	40	16
Myéloblastes	0	3	72

A l'autopsie, la moelle osseuse renferme de nombreux cocci.

OBSERVATION 29 (P.-E. WEILL et ISCH-WALL)
(Soc. Fr. Hématologie, 4 Mai 1932)

Homme de 32 ans. Entre à l'hôpital le 1^{er} mars 1931 pour une stomatite gangréneuse, avec ulcérations amygdaliennes, qui date de quelques jours. Il existe de nombreux ganglions sous-maxillaires. La température est à 39°. Une thérapeutique par le novarsénobenzol intra-veineux est instituée. En 5 jours, la stomatite et l'amygdalite sont guéries, et la température est redevenue normale. Mais la leucémie évolue pour son compte et le décès survient le 1^{er} avril.

Hémogrammes :

	2 mars	25 mars
Globules rouges	4.510.000	2.400.000
Globules blancs	12.500	230.000
Cellules souches	88	98
Polynucléaires	4	2
Lymphocytes	5	0

*
**

OBSERVATION 30 (TRÉMOLIÈRES et LANÇON)
(*Le Sang*, 1932, p. 601)

Femme de 54 ans. Entre à l'hôpital le 20 mai. Se plaint depuis trois mois de raucité de la voix, d'asthénie, de douleurs des membres inférieurs. Depuis le 18 mai, température à 39°. Angine ulcéro-nécrotique. Un prélèvement pharyngé montre la présence de streptocoque. Le 23 mai apparaît une éruption maculo-papuleuse. L'état général s'aggrave rapidement. Le décès survient le 13 juin.

Hémogrammes :

	26 mai	12 juin
Globules rouges	2.000.000	1.200.000
Globules blancs	9.600	63.000
Polynucléaires	23	8
Mononucléaires	40	4
Lymphocytes	33	0
Leucoblastes	0	56 %
Cellules de Turck	0	28 %

OBSERVATION 31 (MIKULOWSKI)
(*Polska Gazeta Lekarska*, 10 Septembre 1933)

Début brusque et fébrile par une angine, suivie rapidement d'otite séreuse bilatérale. La formule sanguine est celle d'une agranulocytose. A partir du sixième jour, l'écoulement séreux des oreilles devient purulent et les granulocytes font leur apparition dans le sang. La convalescence est rapide. La guérison paraît complète pendant 6 mois, quand brusquement apparaissent des signes d'anémie grave, et une leucémie aiguë à forme lymphoïde se développe, confirmée par l'autopsie.

*
**

OBSERVATION 32 (ADAMEK et GRASSBERGER)
(*Wiener Klin-Woch*, 14 Janvier 1926)

Garçon de 19 ans. L'affection débute par une éruption de furoncles, puis par une gingivite, qui conduit à l'avulsion de plusieurs dents. A la suite de ces avulsions dentaires, température hectique et apparition des signes d'une leucémie aiguë. La mort survient au bout de deux mois.

L'hémogramme montre une anémie intense, qui atteindra 500.000 G. R., une leucocytose à 9.300, avec myéloblastémie à 36, puis à 73 %.

*
**
*

OBSERVATION 33 (MILHIT et LAMY)
(*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 Octobre 1935)

Enfant de 26 mois. Entre à l'hôpital le 1^{er} août 1935. Fatigué et fébrile depuis huit jours, a perdu l'appétit et toussé. Dans les antécédents, rien de particulier, si ce n'est que les parents ont remarqué depuis le mois de juin précédent, à plusieurs reprises sur le corps de l'enfant, la présence d'ecchymoses.

A l'entrée : Température 39°, pâleur, purpura, hémato-
tome de l'éminence thénar, hépatosplénomégalie.

Une culture du sang sur bouillon met en évidence un bacille mobile, qui se décolore par le gram, et qui est un colibacille.

Les jours suivants, l'état général reste grave. La température est à 40°, les ganglions sont tuméfiés, l'enfant succombe le 6 août.

Hémogrammes :

	1 ^{er} août	5 août
Globules rouges	1.620.000	1.950.000
Globules blancs	3.200	3.000
Monocytes	16	4
Lymphocytes	6	36
Lymphoblastes	78	60
Polys	0	0

L'autopsie montre une lymphoblastose généralisée.

*
**

OBSERVATION 34

(DEBRAY, MICHAUX et M^{lle} SAINTON)

(Soc. Méd. Hôp. Paris, 15 Mai 1931)

H. Pla..., garçon boucher, entre le 11 juillet 1930 pour une « pustule charbonneuse ».

Huit jours auparavant, le malade s'est blessé et présente encore à la face palmaire de l'index gauche une plaie noirâtre d'aspect nécrotique. Il existe une lésion cutanée nécrotique en dedans et au-dessous du mamelon droit, avec ulcération profonde à fond noirâtre, et vésicules aberrantes. Température à 38°5. La lésion mamelonaire se cicatrise. Le 20 juillet : Splénomégalie et adénomégalie. Le 23 : Stomatite nécrotique et syndrome leuorragique (hématémèses, épistaxis), œdème et hydarthrose. Décès le 18 août.

Hémocultures négatives.

Hémogrammes :

	16 juillet	11 août
Globules rouges	1.680.000	1.730.000
Globules blancs	55.000	128.000
Polys	16	0
Lymphos	18	0
Monos	64	37
Myélocytes	2	0
Cellules souches	0	63

*
* *

OBSERVATION 35 (P.-P. LÉVY)

(Soc. Méd. Hôp. Paris, 15 décembre 1933)

Jeune fille 13 ans. Bien portante. Le 19 juin 1933, quelques furoncles. Le 20 juillet, fièvre entre 37° et 38°. Radio pulmonaire normale. Le 15 août, température à 39°, toux, splénomégalie. Le 25 août, radio pulmonaire : ombre dense et homogène occupant la partie moyenne du poumon droit. Anémie progressive, avec quelques petechies, peu de ganglions. Accentuation des signes pulmonaires, matité et souffle tubaire occupant tout le poumon droit, qui est envahi par une opacité homogène (Radio du 23 septembre). Signes généraux graves avec fièvre hectique. Décès le 25 septembre.

Deux hémocultures (18-22 août) sont négatives sur milieux ordinaires et de Löwenstein. 7 inoculations au cobaye négatives.

Pas de BK dans les crachats.

Hémogrammes :

	24 août	14 sept.	21 sept.
Globules rouges	2.160.000	1.392.000	1.232.000
Globules blancs	40.000	70.000	86.000
Monocytes et Monoblastes	70	47	54
Lymphocytes	5	2	3
Myélocytes	1	1	2
Polynucléaires	24	49	39

OBSERVATION 36 (P.-E. WEILL et COSTE)

(*Presse Médicale*, 23 Novembre 1921)

Homme 26 ans, sans antécédents pathologiques notables, Entre le 27 décembre 1920 à l'hôpital, avec un syndrome de leucémie aiguë durant depuis un mois et demi, avec état hémorragique grave, fièvre, volumineuses adénopathies cervicales, anémie profonde, leucocytose à 54.000, avec 92 % de myélocytes ortho-basophiles. A partir du 17 janvier, la formule se modifie : Apparition de lymphocytes (45 %), régression des cellules indifférenciées (48 %). En même temps, se développe un épanchement pleural bilatéral et de l'ascite. Décès le 2 mars 1921.

L'autopsie montre une péritonite tuberculeuse, une poussée granulique pleurale. Macroscopiquement, pas de lésions leucémiques. Tous les ganglions ont subi une nécrose caséuse massive et contiennent de nombreux BK. Le foie est largement infiltré de petits lymphomes.

*
**

OBSERVATION 37

(VAQUEZ et FOY - 1910, Obs. 1)

Obs. 12 (Thèse BROUSOLE). — Trempeur d'acier, 28 ans, fatigué, amaigri, anémié depuis 18 mois ; abondantes hémorragies à l'occasion d'une plaie de la main, compliquée de phlegmon ; fièvre, douleurs et hémorragies multiples, puis ulcérations gingivales ; adénopathies angulo-maxillaires et splénomégalie ; mort après 10 jours d'hospitalisation.

G. R. : de 1.000.000 à 640.000. G. B. : de 40.000 à 7.800 avec 80 % de grands mononucléaires à protoplasma basophile agranuleux et à noyau clair (cellules primordiales) et 8 % de cellules intermédiaires (promyélocytes).

Index opsonique très abaissé ; la phagocytose n'est exercée que par les polynucléaires, et jamais par les cellules jeunes ; la valeur phagocytaire est sensiblement augmentée.

OBSERVATION 38

(VAQUEZ et FOY - 1910, Obs. 2)

Obs. 13 (Thèse BROUSOLE). — Blanchisseuse, 23 ans, fatiguée et essoufflée depuis quelques mois. Métrorragies abondantes, larges ecchymoses cutanées, ulcérations gingivales, hémorragies rétinienes, fièvre à 40° ; mort huit jours après la première métrorragie.

G. R. : de 1.500.000 à 2.000.000. G. B. : entre 5.000 et 8.000, dont 88 % de cellules primordiales et 2 % de promyélocytes.

Mêmes constatations que dans l'observation précédente pour ce qui est de l'index opsonique, du pouvoir phagocytaire des cellules jeunes et de la valeur phagocytaire des polynucléaires.

*
**

OBSERVATION 39

(ISAAC et COBLINER (1910 - Obs. 1)

Obs. 14 (Thèse BROUSOLE). — Fillette de 18 mois, ayant eu dans sa première année plusieurs bronchites et broncho-pneumonies. En une semaine, reprise de la fièvre et de la toux ; pâleur extrême, gros foie dur, rate accessible au palper, adénopathies légères. Les derniers jours, diarrhée, vomissements, convulsions ; forte albuminurie ; pas d'hémorragies.

G. R. : 5.300.000 avec hémoglobine 65 %. G. B. : 140.000, dont grands, moyens et petits lymphocytes 81 %, les grandes cellules mononuclées à noyau nucléolé et à protoplasma très basophile n'étant pas très nombreuses. A l'autopsie, hyperplasie myéloïde.

Réaction des oxydases également positive sur toutes les cellules lymphoïdes du sang ; dans la rate et les ganglions, la coloration bleue avec grains bleus, n'est intense que sur les grandes cellules non granuleuses ; les petites donnent seulement une coloration pâle et diffuse.

OBSERVATION 39 (KAHN - 1911)

Obs. 22 (Thèse BROUSOLE). — Ecolière qui, à la suite de piqûres d'insecte, présente de la fièvre et des abcès sous-cutanés ; six semaines plus tard, la fièvre se rallume, il apparaît des douleurs articulaires et un point de côté splénique. L'enfant s'affaiblit, est d'une pâleur extrême, a quelques épistaxis et hématuries ; grosses amygdales, grosse rate douloureuse. Mort après une semaine d'accidents.

Dans le sang, grands lymphocytes à noyau clair et presque sans structure, à protoplasma plus basophile que le noyau ; pas de numération. Diagnostic de leucémie aiguë myéloïde confirmé à l'autopsie.

Epreuve de la protéolyse négative ; réaction du bleu d'indol négative sur la moitié des cellules agranuleuses.

*
* *

OBSERVATION 40 (BOECHAT - 1913)

Obs. 43 (Thèse BROUSOLE). — Homme de 37 ans qui, à la suite d'un panaris, fait une adénite cervicale suppurée à staphylocoques, et meurt de broncho-pneumonie un mois après l'incision de l'abcès, sans que le diagnostic de leucémie aiguë ait été pressenti.

Le sang du cœur du cadavre est riche en cellules mononucléées agranuleuses ; les lésions macroscopiques sont banales (broncho-pneumonie, foie un peu gros, rate normale), mais l'examen histologique décele dans tous les viscères (foie surtout), des infiltrats leucémiques donnant la réaction des oxydases.

*
* *

OBSERVATION 41

(HERXHEIMER - 1913, article 1)

Obs. 46 (Thèse BROUSOLE). — Enfant de 5 ans et demi, début, à la suite d'une diphtérie, par des œdèmes ; quelques hémorragies.

G. R. : 960.000. G. B. : 56.000, presque exclusivement grandes cellules lymphoïdes, dont 7 à 8 % seulement sont

des lymphocytes ordinaires, la grande majorité étant très atypique par la structure de leur noyau et la basophilie de leur protoplasma sans granulations.

*
* *

OBSERVATION 42 (PRIBRAM et STEIN - 1913)

Obs. 50 (Thèse BROUSOLE). — Femme de 35 ans, malade depuis six semaines, se plaint des reins, se met à tousser ; puis après trois semaines, prostration, anémie, fièvre vespérale à 39° ; abcès d'une amygdale qui s'ouvre spontanément, mais après lequel persistent de vives douleurs cervicales ; la dyspnée s'exagère, mais jamais d'hémorragies. Gencives fongueuses et ulcérées, amygdales énormes, adénopathies modérées, exclusivement cervicales ; pas d'augmentation de la matité rétrosternale, foie débordant de quatre travers de doigt le rebord costal, rate accessible au palper.

G. R. : 1 à 2.000.000. G. B. : 100.000, dont seulement 0,4 % de polynucléaires et 99,6 % de mononucléaires agranuleux, à noyau pâle ayant de 1 à 5 nucléoles, ne donnant pas la réaction de Schultze.

*
* *

OBSERVATION 43 (KLEIN - 1914, Obs. 2)

Obs. 56 (Thèse BROUSOLE). — Collégien de 14 ans, 18 jours malade ; d'abord fluxion dentaire, puis adénopathie sous-maxillaire, hypertrophie amygdalienne, haleine fétide et enduit grisâtre sur les gencives très œdématisées, dysphagie, cornage respiratoire, dyspnée, mort dans une crise de suffocation, sans avoir eu d'autres hémorragies qu'un petit épistaxis le jour même de la mort.

G. R. : 3.200.000. G. B. : 416.000, dont myélocytes 17,3%, myéloblastes 68,3 %, myélogonies 11,8 %.

Réaction des oxydases négative sur les myéloblastes et les myélogonies.

OBSERVATION 44

(POMFICK, d'après EBSTEIN - 1876)

Obs. 8 (Thèse BOUDET). — Homme 19 ans.

Durée : cinq semaines.

Symptômes. — Début par abcès amygdalien, puis œdème de la gencive à gauche et des parties molles attribué à une dent cariée. Température 40°, des ganglions cervicaux se développent à gauche, grande anémie, prostration, anorexie ; une semaine avant la mort, tuméfaction de la rate et du foie ; tuméfaction ganglionnaire, gangrène de la lèvre très fétide, fièvre élevée, léger ictère.

Sang : Un globule blanc pour deux rouges.

Autopsie : Leucémie médullaire et splénique lymphatique.

*
**

OBSERVATION 45

(OBRASTZOW - Cas 2, 1890)

Obs. 26 (Thèse BOUDET). — Infirmier de 32 ans.

Durée : 16 jours.

Antécédents : Typhus exanthématique.

A soigné dans la clinique un malade atteint de leucémie aiguë jusqu'à sa mort, soit le 16 mars ; lui rendant tous les services possibles.

Symptômes : Il reste en bonne santé jusqu'au 26 avril ; à ce moment, il voit une pétéchie sur la face postérieure du bras gauche.

27 avril : Fatigue. Température 38°.

30 avril : Pétéchies généralisées et urines troubles, albumineuses.

1^{er} mai : Il parle de son affection et s'alite, la rate dépasse les fausses côtes de un travers de doigt.

2 mai : Gonflement et rougeur de la partie gauche du palais, gencives enflées.

4 au 5 mai : Vomissements.

6 mai : Rate grosse et résistante, dépasse les fausses côtes de quatre travers de doigt ; pétéchies papuleuses à

centre jaune. Toux depuis deux jours, crachats rares et sanglants (pas de bacilles tuberculeux).

7 mai : Toute la gorge est enflée, sur l'amygdale droite sang extravasé ; le malade respire par la bouche parce que le nez est bouché.

Des deux côtés de la mâchoire, ganglions durs de la grosseur d'un pois à celle d'une fève ; c'est la première fois que l'on trouve des ganglions inguinaux ; pas de ganglions axillaires. Le foie déborde les côtes de deux travers de doigt. Perte d'appétit, augmentation des vomissements. Trois selles liquides et sanglantes.

Urines : 600 centimètres cubes, troubles, très albumineuses, pas de sang.

8 mai : Epistaxis abondant, ganglions axillaires augmentés. Sternum sensible à la pression. Hémorragie conjonctivale droite, la rate dépasse l'ombilic.

9 mai : Epistaxis continu, les gencives saignent.

10 mai : La rate est moins facile à palper, nouvelle éruption de pétéchies, le malade apathique a toute sa connaissance.

11 mai : Mort.

Durant toute la maladie, la température s'est trouvée aux environs de 38°, descendant parfois à 37° le matin, remontant le soir à 38°8.

Sang : Les globules blancs sont très augmentés, ils sont par rapport aux rouges comme 1 est à 9. Ils sont de la même taille que les globules rouges, parmi eux on trouve de grandes cellules (épithélioïdes).

*
**

OBSERVATION 46

(ROUX et LAUNOIS - 1890)

Obs. 27 (Thèse BOUDET). — Enfant de 8 ans, sans antécédents.

Symptômes : Masses ganglionnaires des deux côtés du cou sans périadénite, tous les autres ganglions périphériques sont augmentés ; ganglions trachéobronchiques. Les amygdales forment une saillie énorme de chaque côté de l'isthme qu'elles tendent à obstruer.

La rate déborde des fausses côtes et s'approche de l'ombilic. Foie volumineux, fièvre. Douleur à la pression des os courts, plaques ecchymotiques et purpura de la face.

Sang : Il n'y a pas d'étude précise, la proportion des globules blancs par rapport aux rouges est augmentée, et l'on est frappé par le nombre considérable de globules énormes.

Autopsie : Gros foie et grosse rate.

La moelle osseuse ne présente pas d'altération macroscopique sensible.

Bactériologie : Le sang a été cultivé pendant la vie et a donné du « staphylococcus aureus », l'inoculation aux différents animaux du laboratoire a donné des résultats comparables à ceux de l'autopsie.

*
**

OBSERVATION 47

(FUCHS, d'après FUSSEL et JOPSON - 1891)

Obs. 30 (Thèse BOUDET). — Homme de 18 ans.

Durée : Sept semaines.

Symptômes : Rougeole avant. Œdème. Fièvre. Pétéchies. Saignement de nez. Enflure des ganglions. Coma. Rate modérément augmentée.

Sang : D'abord pas de changement dans le sang ; un globule blanc pour cinq rouges avant la mort.

*
**

OBSERVATION 48 (DANSAC - 1892)

Obs. 37 (Thèse BOUDET). — Homme de 17 ans, cultivateur, vigoureux, pas d'antécédents.

Durée : 10 jours.

Symptômes : Pris brusquement d'un épistaxis abondant qui se répète les trois jours suivants. Le troisième jour, frissons, abattement, céphalée, larges taches purpuriques sur les cuisses. Quatrième jour : Teint anémié et terreux, muqueuses décolorées. Pas d'ictère. Langue sèche, noirâtre, couverte de sang, pas de lésions du palais, de la bouche, ni des amygdales.

Cœur : Bruits sourds, éloignés, mal frappés, irréguliers dans leur rythme et leur intensité. Souffle systolique rude dans les vaisseaux du cou. Poumons et ganglions trachéo-bronchiques normaux. Foie indolore, dépasse les fausses côtes d'un travers de doigt. Rate augmentée, le diamètre transversal est presque doublé. Constipation opiniâtre. Urines rares, colorées, albumineuses, déposent abondamment. Leucocytes et hématies déformées ; nombreux cristaux. Huitième jour : prostration légère, mais intelligence intacte, ecchymose de l'œil gauche, adynamie, le purpura a augmenté. Neuvième jour : état infectieux des plus graves, quelques vomissements bilieux, rares, faciles, peu abondants. Dixième jour : Epistaxis, collapsus et mort.

Sang : L'examen de sang montre une notable augmentation des leucocytes.

Bactériologie : Les organes et le sang ont donné du *bacterium coli* ; les inoculations n'ont donné aucun résultat positif.

* * *

OBSERVATION 49

(PICOT - in thèse LIFFRAN, 1894)

Obs. 40 (Thèse BOUDET). — Homme de 21 ans, palefrenier, pas d'antécédents.

Durée : Un mois et demi.

Symptômes : Anémie prononcée, teinte jaune paille, un peu d'œdème malléolaire, léger purpura sur l'abdomen et les cuisses. Ascite légère. Ganglions sous-angulo-maxillaires et sus-claviculaires, axillaires et inguinaux. Gencives non tuméfiées, mais saignantes. Fétidité de l'haleine. Plusieurs épistaxis. Foie et rate augmentés. Poumons : rudesse inspiratoire au sommet gauche, silence respiratoire à la base et retentissement de la voix, pas de pectoriloquie aphone. Bruits du cœur un peu sourds, pas de souffle.

Le malade présente sur le tronc et sur le visage des plaques surélevées, dures au toucher, paraissant développées dans la couche muqueuse de Malpighi et qui ressemblent aux élevures de l'urticaire, surtout au point de vue de la consistance. Elles ont une coloration bleuâtre ou grisâtre, pigmentée de points plus sombres et de dépression donnant la sensation grenue d'une peau d'orange. Le Docteur

SABRAZÈS, sur une biopsie, fait le diagnostic de lymphadénie cutanée.

Sang : Hématies 1.200.000.

Les leucocytes sont aux hématies comme 1 est à 30, ce qui donne environ 40.000 leucocytes par millimètre cube.

Bactériologie : Il a été fait, à l'autopsie, desensemencements du sang et des ganglions qui ont donné du *coli*, un *staphylocoque* et du *proteus*.

*
**

OBSERVATION 50

(SEELIG, d'après FUSSEL et JOPSON - 1895)

Obs. 42 (Thèse BOUDET). — Homme de 11 ans.

Durée : Trois semaines.

Antécédents : Fièvre scarlatine, accompagnée de néphrite.

Symptômes : Un fréquent examen ne montra que de la néphrite. Soudain, pétéchies, enflure des gencives. Douleurs dans les os. Ganglions augmentés. Rate augmentée.

Sang : Accroissement marqué des cellules blanches ; larges myélocytes avec mitoses ; quelques lymphocytes et moins de cellules polynucléaires. Après la mort, le sang contenait quelques lymphocytes isolés avec un noyau, tandis qu'il y avait peu de myélocytes.

*
**

OBSERVATION 50

(MULLER, d'après FUSSEL et JOPSON - 1895)

Obs. 43 (Thèse BOUDET). — Homme de 4 ans.

Durée : Quatre semaines.

Symptômes : Encéphalopathie 9 mois avant. Bien depuis. Manque de repos ; saignements de nez ; pas de douleur osseuse. Augmentation des ganglions ; rate très augmentée ; petites tumeurs dans la peau. Selles sanglantes. Exsudation diphthérique dans la gorge. Température 40°8.

Sang : 1 globule blanc pour 13 rouges ; hémoglobine 45 %. Organismes dans le sang ressemblant à ceux de l'exsudat de la gorge. Premier groupe : mononucléaires

blancs les plus nombreux, plus grands que les rouges ; ensuite, une grande cellule avec noyau irrégulier. Second groupe : petits lymphocytes de la forme des rouges, avec noyaux riches en chromatine. Troisième groupe : formes polynucléaires d'Erhlich rares, quelques cellules éosinophiles, 1,011 dans le premier groupe, 143 dans le second, 30 dans le troisième.

Autopsie : Pétéchies. Myocardite. Rate augmentée, rouge et foncée. Exsudation diphtérique dans l'intestin.

*
**

OBSERVATION 51

(MULLER, d'après FUSSELL et JOPSON - 1895)

Obs. 44 (Thèse BOUDET). — Homme de 4 ans.

Durée : Quatre semaines.

Symptômes : Le patient avait la rougeole. Douleurs dans le corps. Pétéchies et larges hémorragies sous-cutanées. Ganglions lymphatiques augmentés. Rate enflée. Température 38°4.

Sang : Rapport des cellules blanches et rouges 1 à 11 1/2, 1 à 12, 1 à 11, 951 grands mononucléaires ; 171 lymphocytes ; hématies normales.

Autopsie : Pas.

*
**

OBSERVATION 52 (FRAENKEL - 1895)

Obs. 43 (Thèse BOUDET). — Femme de 31 ans.

Durée : Deux mois.

Symptômes : 14 janvier. — Pâleur, ganglions des deux côtés du cou, dans les aisselles. Sternum et tibia droit sensibles. Gencives pâles et saignantes. La rate dépasse les fausses côtes de trois travers de doigt. Urines légèrement albumineuses. Hémorragies et ectasies du fond de l'œil gauche, épistaxis et vomissements de sang..

23 janvier : Diminution marquée des ganglions. La rate diminue. Température 38-40°.

Sang :

	16 janv.	23 janv.
Hématies	1.907.000	800.000
Leucocytes	220.000	3.200
Mononucléaires et forme de		
- passage	99	84,5
Polynucléaires	1	15,55

Autopsie : Ganglions, amygdales, rate, formations lymphoïdes de l'intestin augmentées, hémorragies sous-capsulaires des reins.

Bactériologie : Des cultures de sang ont donné du *bacterium coli*.

*
**

OBSERVATION 53

(HAUSHALTER et RICHON - 1899)

Obs. 55 (Thèse BOUDET). — Garçon de 7 ans et demi, sujet aux bronchites.

Durée : Trois mois.

Histoire de la maladie : Début en mars, amaigrissement, pâleur, inappétence ; en mai, ganglions aux aines et au cou, toux, démangeaisons continuelles, pas d'amaigrissement notable, pâleur extrême, peau légèrement brune, décoloration des muqueuses, quelques pétéchie sur la jambe. Nombreux petits ganglions à l'angle des mâchoires le long du cou, aux aisselles, aux aines. Carie de la plupart des dents, haleine fétide. La rate déborde les fausses côtes notablement. Respiration normale. Souffle doux, systolique, à la base du cœur.

Température : 37°5. Pouls : 120.

Mort le 6 juin.

Sang : Richesse globulaire à l'hématoscope (Hénocque), 5.

Hématies	1.829.000
Leucocytes	36.000
Mononucléaires	83
Polynucléaires	2
Eosinophiles	15

Les mononucléaires sont de grands lymphocytes à noyau large, et très petite bordure protoplasmique. Parmi

les éosinophiles, il y a sept polynucléaires et huit myélocytes.

Bactériologie : Le sang pris à la veine a donné une culture pure de streptocoque.

*
**

OBSERVATION 54

(JOSSE RAND et LAURENT - 1906)

Obs. 91 (Thèse BOUDET). — Femme, 63 ans. Pas d'antécédents.

Durée : Six semaines.

Symptômes : A eu en janvier un phlegmon de la main.

Fatigue extrême, purpura au début de février, décoloration des muqueuses et de tout le tégument, éruption purpurique sur tout le corps. Cœur et poumons normaux, cependant dyspnée vive. Rate non perceptible, mais matité augmentée. Foie volumineux descend jusqu'à l'ombilic. Ganglion dans l'aisselle, du côté seulement où a siégé le phlegmon.

Mort le 22 février.

Sang :

Hématies	750.000
Leucocytes	320.000
Lymphocytes	88 %
Grands mononucléaires	9 %
Polynucléaires neutrophiles	3,9 %
Normoblastes : 1 pour 200 globules rouges.	

*
**

OBSERVATION 55

(MEYER et HEINECKE, d'après BUTTERFIELD)

Obs. 94 (Thèse BOUDET). — Couturière, 42 ans.

Durée : Six semaines.

Symptômes : Après un abcès dentaire, abattement, maux de tête, bourdonnement d'oreilles, pâleur extrême, purpura, hémorragies gingivales, des joues et des amygdales, épistaxis, hémorragie du fond de l'œil. Hyperplasie des ganglions, augmentation de la rate.

Température : 39°7.

Sang :

Hématies	1.795.000
Leucocytes	27.800
Hémoglobine	45 %
Grands mononucéaires non granul.	67,4 %
Mononucéaires avec granulations bleues ou rouges (technique au May-Grünwald)	11,4
Myélocytes neutrophiles	6,3
Polynucléaires neutrophiles	2,9
Petits lymphocytes	11
Mononucéaires éosinophiles	0,3
Pour 500 leucocytes, un normoblaste.	

Autopsie : Augmentation de la rate et du foie.

Histologie : Moelle osseuse aplastique.

Rate : Fortement myéloïde, mononucéaires non granuleux, myélocytes et plasmazellen.

Ganglions : Transformation myéloïde.

*
**

OBSERVATION 56 (HIRSCHFELD - 1907)

Obs. 98 (Thèse BOUDET). — Garçonnet 6 ans, sourd-muet, syphilitique héréditaire.

Durée : Six semaines.

Symptômes : Pâleur, ganglions cervicaux, souffle systolique léger. Rate grosse. Température : 39°2.

Sang :

Hémoglobine	30 %
Hématies	800.000
Leucocytes	590.000
Polynucléaires neutrophiles	52
Eosinophile	1
Mélocytes	12
Lymphocytes	24
Grands lymphocytes	16

Autopsie : Moelle osseuse foetale.

Histologie : Moelle osseuse : Myélocytes et nombreux grands lymphocytes caractéristiques.

Rate : Les follicules sont très petits, transformation myéloïde de la pulpe.

Ganglions : Métaplasie myéloïde.

OBSERVATION 57

(FABIAN, NAEGELI, SCHATILOFF - 1907)

Obs. 101 (Thèse BOUDET). — 28 ans.

Durée : Un mois.

Symptômes : Début par maux de tête, augmentation des ganglions, anorexie (14 novembre).

21 novembre : Cessation du travail, hémorragie du nez, de la peau et des gencives.

28 novembre : Ganglions cervicaux, gros paquets inguinaux, petites hémorragies rétinienne. Hémorragie gingivale, fétidité de l'haleine. Cœur et poumons normaux, les amygdales ne sont pas enflées. Matité au niveau du manubrium sternal, rate palpable, urines albumineuses.

2 décembre : Urines sanglantes, purpura, vibices.

5 décembre : Température apparaît.

13 décembre : Frisson. Température : 40°. Mort le 14.

Sang :

	28 Nov.	2 Déc.	11 Déc.
Hématies	4.800.000	—	3.000.000
Leucocytes	138.000	212.000	56.000
Hémoglobine	125 (Gowers)	70 %	50 %
Lymphocytes moyens			
et grands		86	60
Lymphocytes petits		3,5	30
Polynucléaires			
neutrophiles		quelques-uns	5
Myélocytes		»	quelques-uns
Normoblastes		»	»
Mégakaryoblastes		»	14

Moelle osseuse : Entre les cellules graisseuses, on voit des amas de lymphocytes surtout groupés autour des vaisseaux. La moelle osseuse du sternum est pleine de bactéries

*
**

OBSERVATION 58

(WECHSELMANN et HIRSCHFELD - 1908)

Obs. 113 (Thèse BOUDET). — Homme, 32 ans, pas d'antécédents, sauf angine de Vincent trois mois avant.

Durée : 4 mois.

Symptômes : Début en octobre par ulcération buccale à fond nécrotique, ganglion sous-maxillaire volumineux, ulcération guérie sous les rayons de Röntgen.

Le 4 janvier apparaît sur le palais une nouvelle ulcération semblable. Température : 38°. Rate perceptible, dépasse les côtes de deux à trois travers de doigt ; foie gros. Salivation et fétidité de l'haleine, ulcération gangréneuse ; on enlève à deux reprises un petit séquestre du maxillaire.

Sang :

	25 janv.	21 fév.	23 fév.	25 fév.
Hémoglobine .	70 %			
Hématies	4.400.000	2.500.000	2.500.000	2.500.000
Leucocytes ...	14.600	13.000	7.280	4.311

On trouve, en outre, des normoblastes et quelques mégalo-
blastas en karyokinèse, poïkylocytose et polychromato-
philie légère.

	25 janv.	21 fév.
Lymphocytes	16	18
Grands lymphocytes	60	11
Polynucléaires neutrophiles ...	22	46
Grandes cellules mononuclées .		21
Eosinophiles	1	
Basophiles	1	

— * —
* *

OBSERVATION 59 (A. HERTZ - 1909)

Obs. 120 (Th. BOUDET). — Homme, sans antécédents.

Durée : 14 jours.

Histoire de la maladie : Le malade ressent des douleurs vives dans les orteils gauches, dans tout le membre inférieur, puis frissons et fièvre ; il continue à travailler, mais entre le 14° jour à l'hôpital.

A ce moment, fièvre élevée, hébétude et prostration, cyanose de la face et des extrémités ; vésicules sur les côtés, ecchymoses sur plusieurs orteils.

Ganglions axillaires, inguinaux et fémoraux augmentés des deux côtés ; il n'y a aucune ulcération gingivale, mais un aspect modifié de l'arrière-bouche.

Respiration profonde et accélérée, quelques râles de bronchite.

Petit souffle systolique à la pointe.

Foie et rate appréciables à la palpation et à la percussion.

Mort le même jour.

Sang :

Hématies	5.900.000
Leucocytes	16.000
Hémoglobine	100 (Sahli)
Polynucléaires neutrophiles	6,7
Formes de passage	3,9
Myélocytes neutrophiles	8,07
Lymphocytes	1,4
Grands mononucléaires	80

Ces grands mononucléaires ont un gros noyau rond ou légèrement lobulé, un protoplasma fortement basophile qui, dans le plus grand nombre des cellules, n'est pas granuleux. Ce sont des cellules d'origine des myélocytes granuleux.

CONCLUSIONS

- I. - Les signes cliniques de la leucémie aiguë, autrefois considérés comme ayant une physionomie particulière, nous apparaissent aujourd'hui variables et inconstants. Dans la forme classique, on décrit l'association de quatre syndromes : infectieux, bucco-pharyngé, hémorragique et spléno-ganglionnaire ; mais en fait, tous ces syndromes peuvent manquer, et les variétés cliniques sont nombreuses et polymorphes.
- II. - Les signes hématologiques sont tout aussi variables ; les caractères primordiaux du sang leucémique sont :
 - a) La métaplasie ;
 - b) La prolifération leucocytaire ;
 - c) Le passage d'éléments jeunes dans le sang circulant ;
 - d) L'immaturité cellulaire.Seul ce dernier caractère, mis en évidence par l'hémogramme ou le myélogramme est constant ; il se retrouve aussi bien dans les formes aleucémiques et leucopéniques.

Nous classerons par ordre de fréquence les leucoses aiguës en :

 - Forme myéloblastique ;
 - Forme lymphoblastique ;

Forme monoblastique, d'un diagnostic rendu délicat par l'existence de paramyéloblastes monocytoides.

III. - Il semble exister entre les leucémies aiguës et les leucémies chroniques des rapports étroits.

L'érythro-myélose aiguë est, dans la série rouge, l'homologue de la leucose aiguë dans la série blanche ; leur analogie est confirmée par l'existence d'érythro-leuco-myéloses aiguës, d'hémopathies à hémocytoblastes, et par la fréquence des réactions du système réticulo-endothélial dans ces deux affections.

Les agranulocytoses plastiques sont difficiles à différencier des leucoses aiguës leucopéniques ; le myélogramme permet cependant le plus souvent ce diagnostic et montre la plus grande fréquence des leucoses aiguës avec agranulocytose du sang circulant.

L'hypoplasie et l'hyperplasie apparaissent comme deux modes de réaction de la moelle osseuse, qui admettent entre elles des formes de passage. Le terrain et les prédispositions individuelles jouent un rôle dans l'orientation de cette réaction.

Les réactions du système réticulo-endothélial sont fréquentes. Les réticuloses s'accompagnent souvent de réactions leucémiques.

IV. - L'étiologie infectieuse de la leucémie aiguë a été soutenue dès les premiers travaux. Elle conserve un grand nombre de partisans sans qu'on ait pu, jusqu'ici, la démontrer de façon absolue. En effet, de nombreuses observations nous montrent la coexistence de leucémie aiguë et de processus infectieux. Les germes isolés sont variables ; par

la médullo-culture, qui est ici le procédé de choix, on retrouve le plus souvent du streptocoque. Certains auteurs admettent l'existence d'un virus particulier non encore isolé. Un fait plaide en faveur de cette étiologie infectieuse, c'est l'existence au cours de maladies infectieuses, de réactions leucocytaires semblables à celles de la leucémie aiguë et qui paraissent de même nature.

Les rapports chronologiques de la leucose aiguë et de l'infection ne sont pas fixes. Les cas les plus intéressants sont ceux où les accidents septiques marquent le début de l'affection ; ces accidents n'influent pas de façon notable sur l'évolution clinique et hématologique ; dans certains cas cependant, on note une rémission et une normalisation passagère de la formule.

- V. - L'expérimentation à partir de matériel humain n'a pas permis, jusqu'ici, de reproduire la leucémie aiguë typique ; elle provoque des réactions leucémoides importantes. Elle doit être reprise au moyen de techniques variées (inoculations intrasternales, association d'inoculations bactériennes et d'agression chimique).

La pathologie comparée nous apprend que la leucose aviaire est une maladie infectieuse due à un virus filtrant et présentant avec la leucose aiguë humaine, de grandes analogies.

- VI. - L'étude critique et objective autorise la distinction de deux ordres de faits bien différents. Le premier groupe les cas, de beaucoup les plus nombreux, où les infections rencontrées au cours des leucoses sont secondaires, où les microbes isolés sont banaux, sans pouvoir pathogène pour l'animal. Ces accidents peuvent guérir, alors que la leucémie suit son cours ; leur fréquence résulte, sem-

ble-t-il, du manque de défense de l'organisme, du fait de la disparition des polynucléaires granuleux et de l'absence de pouvoir phagocytaire des leucoblastes.

Le deuxième comprend les observations (J. OLMER, BRULÉ et HILLEMAND), à vrai dire exceptionnelles, où l'inoculation septique précède immédiatement l'éclosion de la maladie, où les examens de laboratoire, médullo-culture en particulier, sont précocement positifs. Ces faits posent d'une manière troublante, le problème de l'étiologie infectieuse de la leucose aiguë.

- VII. - Certes, un tel problème ne peut être actuellement encore résolu. De nombreuses recherches expérimentales sont nécessaires. Il est probable d'ailleurs, qu'elles devront tenir compte non seulement du germe, de sa virulence, de son mode d'introduction dans l'organisme, mais aussi du terrain particulier fait de facteurs héréditaires (sol hématique, états dysendocriniens, constitution thymolymphatique) ou acquis, terrain qui nous paraît un important élément de prédisposition à la réaction leucémique.
-

Vu :
Le Président de Thèse :
J. MONGES.

Vu et approuvé :
Le Doyen :
L. CORNIL.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 17 Juillet 1942

Le Recteur : P. MARTINO

BIBLIOGRAPHIE

- ABT. — « A case of aleukemic leukemia with clinical symptoms of aplastic anaemia » (*M. Clin. North. America*, T. VIII, p. 427, sept. 1924).
- ACHARD, RAMOND et FOIX. — « Résistance et activité des globules blancs dans les leucémies » (*Société de Biologie*, 1909, T. LVI, p. 560).
- ADAMEK et GRASSBERGER. — « Ein Fall von akuter myeloblasten Leukämie » (*Wiener Klin. Woch.*, n° 3, 14 janvier 1926, p. 71-75).
- ADELHEIM. — « Leucémie myéloblastique aiguë après impaludation pour paralysie générale » (*Münchener Klin. Woch.*, T. LXXXIV, n° 23, 4 juin 1937, p. 889-90).
- AHBERG et NORDENSON. — « Akute myelose und agranulocytose » (*Folia Haematologica*, T. LX, 1938, p. 158).
- ANDRIEU, JAULMES et PASSA. — « Syndrome agranulocytaire à forme typhoïde d'emblée, avec anémie et syndrome hémorragique » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 oct. 1933, p. 1099).
- ANTTONO. — « Leucemia a cellule monocytoidi e reazione reticulo-endoteliale » (*Haematologica*, Vol. XII, fasc. VI, 1931, p. 527).
- AUBERTIN et GRELLETY-BOISVIEL. — « La leucémie aiguë, ses formes suraiguës, ses caractères cliniques et hématologiques. Syndrome d'hémogénie » (*Archives des maladies du cœur*, 1923, T. II, p. 696).
- AUDIBERT, RAYBAUD et ADÉMÉO. — « Leucémie myéloïde à évolution aiguë » (*Comité Médical des Bouches-du-Rhône*, 23 mai 1930).
- BAAR H. — « Progressive postinfektiose Erythrophthisie » (*Folia haematologica*, T. XXXV, 1928, p. 111).
- BACALOGLU et ENACHESCO. — « Leucémie lymphatique aiguë. Streptococcie » (*Le Sang*, 1932, n° 3, p. 233).

- BACALOGLU et LITARCZECK. — « Streptococcie et syndrome agranulocytaire de Schultz » (*Le Sang*, n° 4, 1932, p. 341).
- BARBIER et BOUCHER. — « Cas intermédiaires entre leucémie aiguë et leucémie myéloïde » (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 25 juin 1935, et *Journal de Médecine de Lyon*, février 1936).
- BASCH. — « Atypische reaction des leukopoetischen system » (*Folia Haematologica, Archiv.*, T. XXXI, 1925, p. 191).
- BARRENSHEN. — Cité par NAEGELI.
- BENHAMOU. — « Exploration fonctionnelle de la rate » (*Masson*, 1933).
- BENHAMOU. — « L'anémie aplastique essentielle ou maladie d'Ehrlich » (*Le Sud Medical et Chirurgical*, 1938, p. 38).
- BENSIS et GOUTTAS. — « Un cas de leucémie aiguë à début pseudo-appendiculaire » (*Le Sang*, 1932, p. 38).
- BERNARD J. — « Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intra-médullaires de goudron » (*Annales de Médecine*, T. XL, n°s 4 et 5, novembre et décembre, 1936, p. 373-96 et 486-94).
- BROWN E.J. — « Leucémie aiguë après l'injection de sérum antitétanique » (*Americ. Journ. Med. Sciences*, T. LXII, 1914, n° 19, p. 473).
- BELTZ. — « Über leukämie mit besonderer Berücksichtigung der akuten form. » (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Leipzig*, 1913, T. 113, p. 116-78).
- BEZY et CHATELIER. — « Leucémie congénitale » (*Soc. Méd. Chir. et Pharmacie de Toulouse*, mai 1930).
- BOECHAT. — « Über akute myeloblasten leukämie mit teilweise chloromatösen charakter » (*Frankf. Zeitsch. f. Path., Wiesbaden*, 1913, T. XIII, p. 489-513).
- BOLES. — Voir FOORD, PARSON et BUTT.
- BONHOURE. — « Quatre cas récents de leucémie aiguë » (*Soc. Méd. Toulouse*, mars 1936).
- BOUNCIN et JONESCU. — « Contribution à l'étude des relations pathogéniques entre la leucémie aiguë et l'infection septique » (*Archives Roumaines de Pathol. expér. et de Microbiologie*, n° 1, janvier 1930, p. 65).
- BOULANGER. — « La réticulose histiocytaire aiguë » (*Thèse Paris*, 1941).

- BOULIN, ISCH-WALL, UHRY et CHAROUSSET. — « Leucoblastose aleucémique, cryptoleucémie aiguë » (*Soc. Méd. Hôp., Paris*, 14 juin 1937, p. 826).
- BRODIN et J. DUMAS. — « Un cas d'aleucie aiguë à streptocoques » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} juin 1934, p. 836-40).
- BROUSSOLLE. — « La leucémie aiguë. Etude biologique de la cellule indifférenciée » (*Thèse Paris*, 1921).
- BROWN E.-J. — *American Journ. Med. Sciences*, 1914, T. LXII, n° 19, p. 1473.
- BRULÉ, HILLEMAND, COTTET et SIGUIER. — « Leucémie aiguë après inoculation septique » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 février 1934, p. 314-17).
- BRULÉ, HILLEMAND et AUDOLY. — « Etat leucémique aigu avec hémogramme et myélogramme normaux » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 mars 1941).
- BRUSKLEIN. — « Réaction leucémoïde au cours d'une infection chronique » (*Schweiz. Med. Woch.*, T. LXIX, n° 10, 11 novembre 1939, p. 216).
- BÜTTNER H.-E. et SCHMIDT. — « Zur differential diagnose zwischen Aleukie und Aleukämischer lymphadenose » (*Klin. Woch.*, T. IX, 1930, p. 2.402).
- CALLIERO. — « Sui rapporti tra leucemia acuta leucopenica, infezione streptococcica e systema reticulo-endoteliale » (*Hematologica*, T. XIII, fasc. I, 1932, p. 89).
- CANTONI. — « Discussione dianostica di gravi e oscura emopatie. Lymphadenosi acuta, leucemia post infettiva » (*Hematologica*, T. XVIII, 1937, p. 1919).
- CARNOT, LAVERGNE et MALLARMÉ. — « Trois cas de médulloculture positive » (*C. R. Soc. de Biologie*, 25 janvier 1936).
- CATTAN et LAUR. — « Présence d'hématies nucléées dans le sang au cours des endocardites streptococciques » (*Le Sang*, 1929, p. 161).
- CHALIER, MARTIN et NAUSSAC. — « Sur l'agranulocytose » (*Le Sang*, 1932, p. 962-99 et 1933, T. I, p. 11).
- CHEVALLIER, LÉVY-BRUHL, Jean BERNARD et Z. ELY. — « Purpura infectieux aigu mortel avec, dans le sang, cellules endothéliales chargées de microbes » (*Société Française d'Hématologie*, 4 mai 1932. In *Le Sang*, 1932, n° 6, p. 701-6).
- CINCA, TUDORANU et FRANCK. — « Modifications morphologiques du sang dans la scarlatine » (*C. R. Soc. Roumaine de Biologie*, 1928, T. XCVIII, n° 18, p. 1.627).

- CIONI. — « Limite formali ed espressioni affini tra reticulo-endoteliosi e leucemi » (*Annal. Pat. et Clin. Med.*, T. XVIII, 1938, p. 189).
- CLERC, P.-N. DESCHAMPS et STIEFFEL. — « Agranulocytose ou leucoblastomatose aleucémique » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, p. 225-33).
- CLERC. — Article « Leucémies » (*Traité de Médecine de Roger, Vidal et Teissier*, T. IX, p. 327-43).
- COHEN. — « Sur la classification de l'agranulocytose » (*Le Sang*, n° 9, 1933, p. 936).
- CORNIL, DE VERNEJOL, PAILLAS et LLUCIA. — « La leucémie aiguë monoblastique. Ses rapports avec l'infection » (*Le Progrès Médical*, n° 2, 11 janvier 1936, p. 49-54).
- COSTE. — « Un cas de leucémie à cellules indifférenciées et à évolution suraiguë observée chez un tuberculeux pulmonaire traité par les sels d'or » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 mars 1934, p. 456-66).
- DAITO-TOSHIZO. — « Un cas d'angine nécrotique de Plaut-Vincent avec leucémie myéloïde aiguë » (*Zentralblatt f. Haut. und Geschl.*, 1929, T. XXXII, p. 724).
- DANSAC. — « Leucocytémie aiguë d'emblée » (*Médoc Médical*, 20 octobre 1892).
- DARLING, PARKER et JACKSON. — « Pathologic Changes in Bone marrow in agranulocytose » (*Amer. Journ. of Pathol.*, T. XII, janvier 1936).
- DEBRÉ, MILHIT, LAMY et FOUQUET. — « Leucoses et leucémies aiguës de l'enfant » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 avril 1939, p. 657-64).
- DEBRAY, MICHAUX et M^{lle} SAINTON. — « Leucémie aiguë avec symptômes articulaires importants et purpura » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mai 1931).
- DECASTELLO. — « Akute leukämia und Sepsis » (*Wiener Arch. Klin. Med.*, 1925, T. II, p. 217).
- DEMAREZ. — « Leucémies chez l'enfant » (*Soc. Méd. du Nord*, avril 1932).
- DIAS ANNES. — « Monocytose aiguë, leucémie monocyttaire » (*Revue Sud-Americano de Méd. et Chir.*, n° 1, janvier 1930).
- DIMMEL. — *Wiener. Archiv. Innere Med.*, 1925, T. II, p. 1.
- DONATH. — « Infection à staphylocoques avec transition en leucémie aiguë » (*Wiener, Klin. Woch.*, n° 46, 1930, p. 1.470-73).

- DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA. — « Recherches sur les leucoses de la souris » (*C. R. de la Soc. Biologie*, 1929, T. 101, p. 518 ; 1929, T. CII, p. 307 ; 1932, T. CIX, p. 263 et 339).
- DUBROUX. — « Leucémies et leucoses benzoliques » (*Thèse Nancy*, 1939).
- DUMITRESCU et PETREA. — « Leucémie aiguë simulant le rhumatisme » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1934, p. 957).
- DUMITRESCU, NESTO. — « Un cas de leucémie aiguë après la scarlatine » (*Revista strintelo Medicala*, janvier 1934, n° 1).
- DUSTIN et WEIL. — « La réticulose syncytiale, forme spéciale de réticulo-endothéliose avec anémie grave » (*Le Sang*, 1936, T. X, n° 1, p. 1).
- DUVOIR, POUMEAU-DELILLE et M^{lle} LINDEUX. — « Réticulose métaplasique maligne et leucose aiguë terminale » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 mars 1942, p. 139-42).
- EBSTEIN. — « Leucémie aiguë et pseudoleucémie » (*Arch. f. Klin. Med.*, 1889, p. 343).
- EDERLÉ et ESCHÉ. — « Agranulocytose und Leukämia » (*Folia Hematologica*, août 1934, T. LII, p. 179).
- EICHHÖRT. — *Virchows Archiv.*, 1892, n° 139, p. 365.
- ELLERMAN. — « La leucose transmissible des poules » (*Journ. Path. et Physiol. Génér.*, 1923, T. XXI, p. 117).
- EMDEN et ROTHSCHILD. — « Über das Chlorom und seine Beziehung zur Myeloblasten Leukämie » (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1914, T. CXVI, p. 307-17).
- EPPENSTEIN. — « Akute Leukämie und Streptokokkensepsis » (*Deutsch. Med. Woch.*, 1907, p. 1984).
- ERB. — « Septische Erkrankungen und Akute Leukämie » (*Deutsch. Med. Woch.*, 1907, p. 833).
- ESBACH et BAUER. — « Leucémie aiguë à lymphocytes » (*Arch. Mal. du Cœur*, 1909, p. 388).
- FABIAN, NAEGELI et SCHATELHOFF. — *Virchows Archiv*, décembre 1907).
- FERRATA. — « La Emopatie », 5 Vol. (*Soc. Ed. Libreria*, Milan, 1935).
- FIESSINGER et P.-L. MARIE. — « Un cas de leucémie myélogène à forme hémorragique » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 2, 1909, p. 44).
- FIESSINGER et BROUSSOLLE. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, p. 111.

- FIESSINGER, MERKLEN et BROUET. — « Deux cas d'aleucie hémorragique » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26-1-1934).
- FIESSINGER. — « Discussion de CLERC » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, p. 295).
- FILO E. — « Contribution à l'étude des agranulocytoses du pyramidon » (*Le Sang*, n° 9, 1937, p. 996-1012).
- FLANDIN, LENÈGRE, BOUSSER, GALLOT et Jean BERNARD. — « Septicémie à streptocoque et dysplasie hémoleucocytaire à rechutes (leucémie aiguë) ». (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 2 mars 1934, p. 356-68).
- FOORD, PARSON et BUTT. — « Leukemic reticulo-endotheliosis » (*Journ. Americ. Med. Ass.*, T. CI, p. 1865, 9 décembre 1933).
- FRANKEL. — *Deutsch. Med. Woch.*, 1895, p. 639.
- FRANÇOIS, BOURROULEC et DELARBRE. — « Un cas de leucémie aiguë rapidement mortelle » (*Soc. Franç. d'Hématol.*, 5 mai 1939, in *Le Sang*, T. XII, n° 6, 1939, p. 701-4).
- FUCHS. — « Akute und Chronische Leukaemie » (*Inaug. Dissert. Halle*, 1891).
- FURTH J.-B. et O.-B. — « Monocytic leukemia and other neoplastic diseases occurring in mice following intrasplenic injection of 1, 2, benzopyrene » (*Amer. Journ. of Cancer*, Vol. XXXIV, n° 2, p. 169-938).
- FURTH J. — « Transmission of myeloid leukemia in Mice » (*Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1934, T. XXI, p. 1923, et *Journ. Exp. Méd.*, n° 3, 1935, p. 423).
- FURTH J. — « Lymphomatosis, myelomatosis and endothelioma of chickens caused by a filtrable agent » (*J. Exp. Med.*, 1933, T. LVIII, n° 3, sept. 1933, p. 253).
- GARDÈRE, GIRARD et DAMEZ. — « Agranulocytose compliquée d'endocardite » (*Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 19 mars 1935).
- GAUTIER et A. THÉVENOT. — « La leucémie aiguë lymphatique chez le nourrisson » (*Le Nourrisson*, 1924, p. 1).
- GELMAN G. — « Przuezymek do kasuistyki osterez bialaczki » (Contribution à la clinique de la leucémie aiguë) - (*Pol. Gaz. Lekarska*, déc. 1932, n° 50, p. 921).
- GILBERT et WEIL. — « Etude de la leucémie aiguë » (*Arch. de Med. Exp.*, 1899, p. 157, et 1904, p. 163.).
- GIRAUD G. et BERT. — « Les leucémies myéloïdes à évolution aiguë et les poussées évolutives aiguës au cours

- de la leucémie myéloïde chronique » (*Sud Méd. et Chir.*, 15 janv. 1938).
- GLOOR W. — « Ein Fall von geheilter Myeloblastenleukaemie » (*Munch. Med. Woch.*, 1930, T. LXXVII, p. 1.096).
- DI GUGLIELMO. — « La leucémie aiguë » (Naples, 1916).
- GUIZETTI. — « Les maladies du système réticulo-endothélial d'origine infectieuse de l'enfance » (*Wirsch. Archiv.*, T. CCLXXXII, p. 194).
- HAGIO. — « Pathologisch-anatomische untersuchungen über die Gewebs hyperplasie der blutbildenden organen » (*Acta Scholæ Medicinalis, Univ. Imper. Kioto*, T. XXII, n° 1, 1939, p. 63-112).
- HALBRON, LENORMAND et JAÏS. — « Un nouveau cas de leucémie aiguë ayant pris le masque d'une aleucie hémorragique. Les difficultés d'interprétation du myélogramme » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 janvier 1938, p. 56).
- HANSEN et HOLTEN. — *The Lancet*, 1936, p. 1.342).
- HAUSHALTER et RICHON. — « Leucémie aiguë chez un enfant » (*Arch. Méd. des Enfants*, 1899, p. 356).
- HECK F.-J. et HALL B.-L. — « Leukemoid reactions of the myeloid type » (*Journ. of Amer. Med. Assoc.*, T. CXII, 14 janvier 1939, p. 95).
- HENNING. — *Deutsch Med. Woch.*, T. LXI, p. 1.543.
- HENNING. — « Observations sur la pathogénie de la leucémie aiguë à myéloblastes » (*Deutsch. Arch. Für klin. Med.*, T. CLXXVIII, n° 5, 9 mars 1936, p. 538-49).
- HERTZ. — « Zur studien der Leukamia akuta » (*Wiener Klin. Woch.*, T. XXII, n° 14, p. 491, 8 avril 1909).
- HERXHEIMER. — « Über die Lymphoblasten und myeloblasten Leukaemie » (*Munch. Med. Woch.*, 1913, T. LX, p. 2.506-10).
- HIRSCHBERG. — « Phagocytie activity in Leukemia » (*Amer. Journ. Med. Sciences*, mai 1939, T. XVIIIC, n° 5, p. 706-711).
- HIRSCHFELD. — « Un cas de leucémie aiguë avec nombreux B.K. » (*Berl. Klin. Woch.*, 1912).
- HIRSCHFELD. — « De la leucémie myéloïde aiguë » (*Berl. Klin. Woch.*, 1907, n° 25).
- HIRSCHFELD et DUNNER. — « Zur differential diagnose zwischen Sepsis und akuter Leukaemie » (*Berl. Klin. Woch.*, 1915, p. 9).

- HOUZEL. — « Existe-t-il une parenté entre la famille zona-varicelle et la leucémie ? » (*Soc. Méd. Chir. des Hôp. Libres*, 3 nov. 1938 - *Arch. Hospit.*, 1938).
- HUBER, LAMAY et DREUILLE. — « Deux cas de leucocytose extrême au cours de la coqueluche » (*Le Sang*, n° 7, 1940-1941; p. 487).
- INGELBRECHT-HOLM J. — « Les oscillations saisonnières dans l'apparition de la leucose aiguë » (*Hospital Sid*, 1935, T. LXXVIII, p. 1.173).
- JAFFE R.-H. — « Bone marrow in agranulocytosis » (*Arch. of Pathology*, 1933, T. XVI, p. 611-29).
- JAÏS. — « La moelle osseuse dans l'agranulocytose » (*Thèse Paris*, 1937).
- JEDLIČKA. — « Formules hématologiques anormales au cours des septicémies et importance des facteurs endogènes, pour expliquer l'apparition de ces formules » (*Le Sang*, n° 1, 1928, p. 10).
- JONA. — « Di un caso di leucemia lymphatica acuta in convalescenza di morbilli » (*La Pediatria del Med. Prat.*, 1933, n° 3).
- JULLIARD. — « Agranulocytose et leucémie à monocytes au cours d'une angine nécrotique, avec nécrose pulmonaire terminale » (*Arch. des Mal. du Cœur*, 1935, p. 311).
- JULLIARD et C. BLANCARDI. — « Leucose aiguë leucopénique et syndrome hémogéno-hémophilique terminal » (*La Presse Médicale*, n° 5-6, 11-17 janvier 1942, p. 53).
- JUNGSBLUTH. — « Contribution à l'étude de l'origine infectieuse de la leucémie aiguë » (*Monatsheft für Kinderheilkunde*, T. VI, 1929, p. 323-330).
- KAHN. — « Zur Kenntnis der Akuten Myeloischen Leukämie » (*Frankf. Zeitsch. für Pathologie*, 1911, T. IX, p. 258-78).
- KELLY. — « Akute lymphocytic leukæmie » (*Univ. of Pennsylvania, Med. Bull.*, octobre 1903).
- KISSLING. — *Medizinische Welt*, 1935, p. 1.535.
- KLEIN. — « Die myelogenie als Stammzelle der Knochenmarkszellen im Blut und die Blutbildenden organen » (*Berlin J. Springer*, 1914.)

- KRUMBHAAR. — « Formule sanguine leucémoïde dans diverses conditions pathologiques » (*Amer. Journ. of Med. Sciences*, octobre 1926).
- LAEDERICH, DEBRÉ et GASTINEL. — « Etude d'un cas de leucémie aiguë » (*Archives des Maladies du Cœur*, 1912, p. 497).
- LABBÉ. — « Anémie, leucémie aiguë et infection » (*Pratique Médicale Française*, juillet 1933, p. 359-66).
- LABBÉ, BOULIN et BALMUS. — « Anémie pernicieuse aiguë et leucémie à monocytes. Infection staphylococcique » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 mai 1934, p. 762-66).
- LAMBIN. — « Le diagnostic des leucémies aiguës » (*Bruxelles Médical*, 3 juillet 1938).
- LAMBIN. — « Recherches hématologiques sur la leucémie aiguë » (*Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, 6^e série, 1937, p. 224).
- LAMBIN et GÉRARD. — « Variation de la fréquence saisonnière de la leucémie aiguë » (*Soc. Franç. d'Hématol.*, 5 mai 1934, in *Le Sang*, 1934).
- LAUBRY, MARCHAL et DANY. — « Leucémie aiguë leucopénique à évolution ondulante » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 octobre 1933, p. 1.273).
- LAUNOIS et LÉVY-BRUHL. — « Spirillose des poules » (*C. R. Soc. Biol.*, 12 avril 1913).
- LAVEDAN. — « Etude hématologique de la leucémie embryonnaire » (*Thèse Paris*, 1923).
- LE BLAYE R. — « Le sang dans les maladies fuso-spirillaires » (*Gaz. des Hôp.*, n° 85, 22 octobre 1938).
- LE CHUITON et BERNARD. — « Un cas de leucémie aiguë à myéloblastes avec angine gangréneuse » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 juin 1928, p. 1.044-47).
- LEMAIRE. — « Essai thérapeutique dans la leucémie aiguë » (*Progrès Médical*, 3 février 1940, p. 103).
- LEMAIRE et MALLARMÉ. — « Données actuelles sur la leucose aiguë » (*Paris Médical*, 15 août 1939, p. 63).
- LEMAIRE, PORTIER et AMOROS. — « A propos d'un cas de coqueluche avec hyperleucocytose chez un enfant de 13 mois, hérédo-syphilitique » (*Soc. Franç. d'Hématol.*, 15 février 1938, in *Le Sang*, 1938, p. 341).
- LEMIERRE, LAPORTE, BROCARD et FRUMUSAN. — « Pullulation streptococcique dans la moelle osseuse dans deux cas d'agranulocytose avec anémie » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 juin 1935).

- LENÈGRE. — *Annales de thérapie biologique* (15 nov. 1933, p. 776).
- LE RASLE et BOIVIN. — « Leucose aiguë » (*Soc. Franç. d'Hématol.*, 2 mars 1932, in *Le Sang*, 1932, p. 449).
- LEREBoulLET et BAIZE. — « La leucémie aiguë chez l'enfant » (*Le Sang*, T. X, 1936, n° 3, p. 279).
- LETTERER. — « Réticulose aleucémique » (*Frankf. Zeitsch. f. Pathol.*, 1924, Vol. XXX, p. 377).
- LETULLE et JACQUELIN. — « Leucémie aiguë » (*Arch. Mal. du Cœur*, 1925, n° 1).
- LÉVY. — « Infektiöse hæmorrhagische diathese als prädisponirendes Moment für das Zustandekommen der Leukämie » (*Folia Hæmatol.*, Vol. 50, 1933, p. 48-54).
- LÉVY P.-P. — « Anémie subleucémique à monocytes, étiologie tuberculeuse probable » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 déc. 1933).
- LEWIN. — « La période prodromique latente dans un cas de myélose aiguë » (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, T. CVII, 1929, p. 498).
- LIDZKA et WASOWSKI. — « Przyczynki do kasuistyki ostrej białaczki limfatycznej. zespołem Mikulicza » (Contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde aiguë avec syndrome de Mickulicz) - (*Pol. Gaz. Lekarska*, 27 août 1933, T. XII, n° 35, p. 679).
- LIÈGE. — « La leucémie aiguë des tout petits » (*Concours Médical*, 1^{er} novembre 1932, p. 157).
- LIFFRAN. — « Contribution à l'étude de la leucocytémie aiguë » (*Thèse Bordeaux*, 1893-4).
- MACCIOTA. — « Les leucémies congénitales et familiales » (*Riv. Clin. Pediatrica*, 1928, fasc. 6).
- DI MAGGIO. — « La formula leucoeytaria nella infezione da simbiosi fuso-spirillare » (*La Cultura Medica Moderna*, T. IX, n° 13, p. 538, 15 juillet 1930).
- MALLARMÉ. — « Leucémies et cryptoleucémie aiguë » (*Progrès Médical*, 3 février 1940, p. 97).
- MARCHAL, M^{lle} BRUN et GRUPPER. — « Hypertrophie du thymus et leucémie aiguë monocyttaire » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 déc. 1934, p. 1.715).
- MARCOU et BIDEAU. — « Un cas de leucémie aiguë » (*Soc. Anat.*, 8 janvier 1931).
- MARZIANI. — « Leucemia emocytoblastica con lesioni distruttive della ossea » (*Arch. Ital. Anat. Istol. Pathol.*, T. I, n° 6, 1930).

- MAS Y MAGRO. — « Le diagnostic des leucémies aiguës » (*Soc. Franç. d'Hématol.*, 5 mars 1937, in *Le Sang*, 1937, p. 420).
- MASSOT, TRISTAN et CAUDIÈRE. — « Un cas de leucémie aiguë à forme appendiculaire » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 juillet 1934).
- MENDELSSOHN. — « Contribution à l'étude des leucémies à monocytes » (*Thèse Paris*, 1934).
- MERKLEN, GOUNELLE et KABAKER. — « Hémogénie d'aspect banal comme premier stade d'une leucémie aiguë » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 janvier 1934, p. 71).
- MERKLEN, WOLF et MELNOTTE. — « Leucémie subaiguë à forme anémique » (*Soc. Franç. Hématol.*, 3 nov. 1932, in *Le Sang*, 1933, p. 98).
- MERKLEN et WOLF. — « Leucémie à monocytes » (*Revue de Médecine*, février 1928).
- MERKLEN, GOUNELLE et ISRAEL. — « Subleucémie aiguë ayant débuté par un syndrome hémogéno-hémophilique » (*Paris Médical*, 5 août 1933).
- MAYER et HEINECKE. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1906, Vol. 93, p. 435).
- MIKULOWSKI W. — « Niedomoga szpikowa o typie agranulocytozy Schultza u dziecka 4 letniego z nastepowen ze jscienn po demi roku bialazske » (Insuffisance myéloïde à type agranulocytaire de Schultz chez un enfant de 4 ans avec transformation au bout de 6 mois en leucémie) - (*Pol. Gaz. Lekarska*, 19 août 1933, T. XII, n° 37, p. 718 et *Soc. Franç. Hématol.*, 5 mai 1934, in *Le Sang*, T. II, 1934, p. 733).
- MIKULOVSKI. — « Contribution à l'hématologie de la coqueluche chez l'enfant » (*Soc. Franç. Hématol.*, 6 juin 1933, in *Le Sang*, T. II, 1933, p. 744).
- MILHIT, FOUQUET et DELORT. — « Leucose aiguë à évolution prolongée. Importance des manifestations articulaires et intestinales » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 janvier 1939).
- MILHIT et LAMY. — « Leucose hémorragique suraiguë » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 août 1935, p. 1.375).
- MILHIT, PAPAIOANNOU et FOUQUET. — « Anémie pernicieuse chez un enfant splénectomisé. Mort par leucémie lymphoïde aiguë » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 juin 1933, p. 802).

- MIYAJIMA. — « Recherches cliniques et expérimentales sur l'hématologie du noma » (*The Taiwan Igakkai Zasshi. Formose*, n° 288, p. 15, mars 1929).
- MORAWITZ. — « Erblichkeit und Constitution bei Leukämien » (*Munch. Med. Woch.*, 4 août 1938, n° 31, p. 1.201).
- MOURIQUAND et G. WINGER. — « L'érythromyélose aiguë chez l'enfant » (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1941, p. 155).
- MOUSTARDIER. — « Considérations étiologiques sur les leucémies coloniales » (*Soc. Path. Exot.*, 9 février 1938).
- MUHLBERG. — « Etiologie de la leucémie lymphatique aiguë » (*Eesti Arst*, 6 août 1925).
- MULLER. — *Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1895, Vol. 40, p. 130.
- NAEGELI. — « Diagnostische und allgemeine probleme bei leukaemien » (*Munch. Med. Woch.*, n° 17, T. LXXX, 26 avril 1933, p. 635).
- NAEGELI. — « Blutkrankheiten und Blutdiagnostik », 5° éd., 1931.
- NAEGELI. — Discussion de Rosenthal : « Le leucocyte de la leucémie, cellule de défense de l'organisme » (*Soc. Franç. d'Hématol.*, 6 nov. 1933, in *Le Sang*, 1934, p. 92).
- NANTA. — « Rôle de la tuberculose dans l'étiologie de la leucémie myéloïde » (*Arch. Mal. du Cœur*, janvier 1913, p. 38).
- NETOUSEK MILOS. — « Leucémie aiguë ou septicémie » (*Wien. Arch. f. Inn. Med.*, T. XVI, 1929, p. 179).
- NOBÉCOURT, GIRARD et RICHET. — « Syndrome intermédiaire entre la leucémie aiguë et l'anémie pernicieuse aiguë » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 juin 1918).
- OBERLING et GUÉRIN. — « La leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules » (*Bull. Assoc. Française pour l'étude du cancer*, T. XXIII, n° 1, janvier 1934, p. 38).
- OBERLING et GUÉRIN. — « Réticuloses et Réticulo-endothélioses » (*Le Sang*, 1934, p. 892).
- OBERLING M. et P. GUÉRIN. — « Leucémies spontanées et transplantables du rat » (*Bull. de l'Association Française pour l'étude du cancer*, T. XXVIII, n° 2, février 1939, p. 214).

- OBRASTZOW. — « Zwei Fälle von akuter Leukaemie » (*Deutsch. Med. Woch.*, n° 50, 1890, p. 1.150).
- OLMER J. — « Cryptoleucémie aiguë à forme anémique » (*Presse Méd.*, n° 73, 10 septembre 1938, p. 1.355).
- OLMER J. et BOUDOURESQUES. — « La fièvre dans la leucémie myéloïde. Les formes intermédiaires entre la leucémie myéloïde et la leucémie aiguë » (*Annales de Méd.*, T. XLI, avril 1937, p. 263).
- OLMER J. et VAGUE. — « Leucémie aiguë et infection » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 janvier 1939).
- ORTOLANI et LONGHINI. — « Contributo etiopatogenetico et hematologico all studio dell leucemia » (*Hematologica, Arch.*, Vol. XV, fasc. 3, p. 265).
- PAGNIEZ. — « L'évolution du problème de la leucémie » (*Presse Méd.*, 1^{er} juillet 1936).
- PARKES, WEBER et WEISSWAGGE. — « Aplastische anämie und leukämie » (*Deutsch. Arch. Klin. Med.*, T. CLXXVI, p. 422, 1934).
- PAROULEK. — « Septicémie agranulomyéloblastique guérie par des transfusions répétées » (*Archiv. Maladies du Cœur*, 1927, T. II, p. 618).
- PAWLOWSKI. — *Deutsch. Med. Woch.*, n° 28, 14 juillet 1892, p. 107.
- PEARSON. — « Degré de leucocytose extrême dans la coqueluche » (*The Lancet*, T. CCXXXIII, n° 5.944, 31 juillet 1937).
- PÉHU. — « La myélose érythémique aiguë » (*Le Nourrisson*, juillet 1939, n° 4, p. 230).
- PELLARIN. — « Les leucémies aiguës à monocytes » (*Thèse Paris*, 1937).
- PERRIN, KISSEL et PIERQUIN. — « Leucoses aiguës benzoliques » (*Paris Médical*, n° 26, juin 1938).
- PIERRET, CHRISTIAENS et POPOFF. — « L'hypertrophie du thymus au cours de la leucémie aiguë de l'enfant » (*Arch. Méd. des Enfants*, T. XLII, n° 1, janvier 1939, p. 5).
- PILOD, JAULMES et TOURNIAIRE. — « Myéloleucémie aiguë à forme anémique » (*Soc. Méd. Mil. Franç.*, 14 décembre 1933).
- PITTALUGA. — « Etude générale de la leucémie aiguë » (*Progrès Médical*, n° 5-6, 3 février 1940, p. 94).

- PITTALUGA. — « Sur les caractères cytologiques du promyélocyte et sur le hiatus leucæmicus » (*Le Sang*, n° 5, 1941-1942, p. 325).
- PONFICK. — *Arch. für Pathol. Anat.*, 1876, Vol. 67, p. 369).
- POYNTON et LIGHTWOOD. — « Lymphatic leukemia with infiltration of periosteum simulating akute rheumatism » (*The Lancet*, 1932, p. 1.192).
- PRIBRĀM et STEIN. — « Über die reaction des leukopoietischer organe von lymphatiker auf infecte. Ein Beitrag zur Frage der akuter leukamie » (*Wien. Klin. Woch.*, 1913, T. XXVI, p. 2.021).
- QUÉNU. — « Des résultats de la splénectomie dans le purpura hémorragique » (*Rev. de Chirurgie*, 1929, T. LXVII, n° 1, p. 24).
- RALPH MAJOR. — « Constitution thymolymphatique » (*Archiv. Maladies du Cœur*, 1919).
- RAVINA. — Voir BRULÉ (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 févr. 1934)
- RAYBAUD et JOUVE. — « A propos d'un cas de leucémie aiguë avec réticulose et hémogénie. Présence d'un streptocoque dans le sang » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 janvier 1937, p. 42).
- REDLICH. — « Zur klinik der Plaut-Vincentischen angina » (*Zeitsch. f. Kinderheilk.*, T. VL, p. 363, 1928).
- DE RENZI et GALLONE. — *Clin. Med. Italiana*, T. LXVI.
- RESCHAD et SCHILLING. — « Über eine neue leukamia durch echte Übergangsformen (Splencystenleukamia) — (*Munch. Med. Woch.*, 1913).
- RICHTER et MACK DOWEL. — « Studies on mouse leukemia » (*Journ. of Exp. Med.*, avril 1930, p. 659 et déc. 1930, p. 823 - *Journ. of Cancer Res*, août 1930, p. 434 - *Proc. Soc. Exp. Biol.*, juin 1931, T. XXVIII, p. 1.012).
- RIETTI. — « Leucemia e tuberculosi » (*Rev. Critica e Clin. Med.*, 1917, p. 436).
- RIMBAUD, SERRE et CAZAL. — « Leucoblastose leucopénique avec réticulose. Tableau clinique d'une aleucie hémorragique » (*Le Sang*, n° 1, 1942, p. 26).
- RIVALLIER et HARTMANN. — « Trois cas de leucémie aiguë » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1923, p. 564).
- ROCH et MOZER. — « Lymphomatose médullaire aiguë aleucémique, leucopénie extrême, poussée leucémique transitoire » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 décembre 1926, p. 1.772).

- ROCH, PÉRIOT et STERRO. — « Agranulocytose passagère avec angine érythématopultacée. Mort par gangrène pulmonaire ayant provoqué une polynucléose neutrophile » (*Archives de Maladies du Cœur*, T. XXV, n° 2, février 1932, p. 94).
- RODELLEC DU PORZIC. — « L'érythromyélose aiguë » (*Thèse Paris*, 1938).
- RÖSSLE. — « Lymphatische Leukamien ohne Systemerkrankungen der Lymphknoten » (*Wirchows Archiv.*, Vol. CCLXXV, 1930, p. 310).
- ROTHER-MEYER et ENGELBRECHT HOLM. — « Experimentelle studien über die beziehung zwischen Huhner leucose und Sarcome » (*Acta Path. Microbiol. Scandinavica*, 1933, T. X, p. 17 et 380).
- ROUYER. — « Etat actuel de la question des virus dans le problème du cancer » (*Paris Médical*, n° 12, 19 mars 1938, p. 225).
- ROUX et LAUNOIS. — « Notes sur un cas d'adénie infectieuse due au staphylococcus pyogenes aureus » (*Rev. Médecine*, 1890, p. 1.011).
- SABRAZÈS et MASSIAS. — « Morphologie du sang dans la Variole » (*Arch. des Maladies du Cœur*, 1923, p. 777).
- SABRAZÈS. — « Le sang dans la variole » (*Strasbourg Médical*, 1925, n° 19, p. 1).
- SABRAZÈS et SARIC. — « Angines lymphomonocytaires, agranulocytose, leucémie leucopénique » (*Masson*, 1935).
- SABRAZÈS et SARIC. — « Les hémopathies agranulocytaires » (*Biol. Méd.*, n° 3, 1939).
- SALEUM et CICCALDI. — « Quatre cas de leucémie observés à Brazzaville » (*Soc. Pathol. Exotique*, 13 décembre 1939).
- SARAGEA et VALTER. — « Contribution à l'étude de l'état préleucémique » (*Soc. Roumaine d'Hématologie*, 9 mai 1934, in *Le Sang*, 1934, p. 1.117).
- SCHÄFER. — « Zur differential Diagnose der Agranulocytose » (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, mai 1926, T. CLI, p. 191).
- SÉE. — « Leucémie aiguë » (*Encyclop. Médic. Chirurg. Sang*, 1^{re} édition, 1937).
- SEELIG. — *Deutsch. Arch. F. Klin. Med.*, 1895, T. LIV, p. 537.
- SÉZARY. — « La réticulose métaplasique aiguë maligne » (*Presse Méd.*, 1^{er} juin 1941, p. 666).

- SÉZARY et DE FONT RÉAULX. — « Leucémie aiguë et syphilis secondaire » (*Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 11 février 1937, p. 347).
- SICARD, ROGER et KINDBERG. — « Leucémie aiguë avec spirochétose urinaire et viscérale » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1918, p. 934).
- SIEVERS. — « Über angine mit typischer lymphocytémie im kindesalter » (*Zeitsch. F. Kinderheilkunde*, IT. IL, 1930, p. 429).
- SIMMONDS J.-P. — « Leukemia, pseudo-leukemia and related condition in the Slye stock of Mice » (*Journ. of Cancer Res.*, 1925, p. 329).
- SMITH Carl. — « Leucopénic myéloïd leucemia associated with arthritis » (*American Journ. of Diseases of children*, T. V, n° 1, p. 123, janvier 1933).
- SONDERN. — Voir FOORD, PEARSON et BUTT.
- STERNBERG. — « Über akute myeloid leukamie » *Wien. Klin. Woch.*, 1920, p. 553.
- STODTMEISTER et BUCHMANN. — « Aplastische anämie und akute leukämie » (*Klin. Woch.*, 5 mai 1941).
- STORTI. — « Les leucémies expérimentales provoquées » (*Le Sang*, n° 5, 1940-41, p. 273).
- TARAEV. — « Aleucie hémorragique dans la brucellose » (*Soc. Franç. Hématol.*, 5 juillet 1938, in *Le Sang*, 1938).
- TERPLAN. — « Sur une réticulose aiguë aleucémique » (*Verhett. Deutsch. Pathol. Geselsch.*, T. XXV, p. 59).
- TRAN VAN DOC. — « Les leucémies aiguës chez l'enfant » (*Thèse Paris*, 1931).
- TRÉMOLIÈRES et LANÇON. — « Un cas de leucémie suraiguë » (*Le Sang*, 1932, n° 6, p. 601).
- TROISIER et BARIÉTY. — « Infections associées à bacilles paratyphiques et bacilles éberthoïdes au cours d'une leucémie myéloïde » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 mai 1934, p. 610).
- TROISIER. — « La leucémie aviaire » (*Encycl. Médico-Chirurg. - Sang*, 1^{re} édit., 1937).
- TROISIER et SIEFFERLEN. — « Leucose et sarcomatose des poules : unité de virus » (*Annales de l'Institut Pasteur*. T. LV, n° 5, p. 501).
- TURK. — « Septische Erkrankungen bei Verkünnung der granulocyten system » (*Wien. Klin. Woch.*, 1907, n° 6, p. 157).

- TZANCK et DREYFUSS. — « Hémopathie post-benzolique et leucoblastose médullaire » (*Soc. Franç. Hématol.*, 5 avril 1937, in *Le Sang*, 1937, p. 551).
- UDAANDO, BONORINO et SEGURA. — « Leucémies aiguës à prédominance lymphocytaire avec sepsis » (*La Prensa Medica*, 1928, T. XXI, p. 381).
- UGRIUMOV. — « Un cas de réticulo-endothéliose aiguë » (*Centralbl. f. Pathol.*, T. XLII, p. 103).
- UHER. — « Reticuloendothelial reaction bei sepsis und leukämia » (*Frankf. Zeitsch für Pathologie*, T. III, p. 215, 1935).
- USSEGLIO et OLLIVETI. — « Sui rapporti tra leucemie akute et mielosi aplastiche » (*Minerva Medica*, n° 6, p. 183, 10 février 1935).
- VAQUEZ et FOY. — « Sur deux cas de leucémie myéloïde aiguë » (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1910, p. 622).
- VOIT et LANDER. — « Zur Pathogenese der akuten myeloblasten leukämie » (*Klin. Woch.*, T. XVII, n° 25, 18 juin 1938, p. 885).
- WAITZ. — « Le phénomène d'expulsion de substances hors des hématies (Hématexodie). Son étude expérimentale » (*Annales de Médecine*, T. XL, n° 5, décembre 1936, p. 413).
- WAITZ et HORNER. — « Syndrome agranulocytaire avec myéloblastémie et prolifération réticulo-endothéliale médullaire, viscérale et oculaire » (*Le Sang*, 1938, p. 801).
- WECHSELMAN et HIRSCHFELD. — « Ein fall akuter myeloiden macrolymphocyтарer leukämie » (*Zeitsch f. Klin. Med.*, Vol. 66, n° 3 et 4).
- WEILL et COSTE. — « Leucémie et tuberculose » (*Presse Médicale*, 1921, p. 929).
- WEILL P.-E. et J. BOUSSER. — « Leucémie et traumatisme » (*Annales de Médecine*, T. XL, n° 3, octobre 1936, p. 222).
- WEILL P.-E. et J. BOUSSER. — « Les leucoses de la souris » (*Biologie Médicale*, Vol. XXVI, n° 7, juillet 1936, p. 397-456).
- WEILL P.-E. et ISCH-WALL. — « Guérison des stomatites ulcéro-membraneuses des leucémies aiguës par le trai-

- tement novarsénobenzolé » (*Soc. Franç. Hématol.*, 4 mai 1932 - in *Le Sang*, 1932, p. 698).
- WEILL P.-E. et ISCH-WALL. — « Les accidents buccopharyngés des leucémies » (*Bulletin Médical*, 27 janvier 1934, p. 54).
- WEILL P.-E. et POLLET. — « Le Sol Hématique » (*Le Sang*, T. I, 1927, p. 307).
- WIENBECK. — « Reticulo-endothelial bei lymphatischer Leukamia » (*Folia Hæmatologica*, T. LXI, p. 15, 1938).
- WOOD. — *British Med. of Children Disease* (janvier-mars 1915).
- WYSHEGORODZEWA W.-D. — « Zur Atiologie der Reticulo-Endotheliosen » (*Folia Hematol.*, T. LIII, Fasc. 3, p. 253-65, mai 1935).
-

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	15
CHAPITRE PREMIER	
Historique	17
Rappel clinique	19
Formes cliniques	23
Acquisitions récentes	24
Données hématologiques	27
L'hémogramme	28
Classification des formes hématologiques	31
Les fonctions vasculo-sanguines	34
L'Exploration des organes hématopoiétiques	36
CHAPITRE II	
Les cadres nosologiques de la leucémie aiguë	41
A) Rapports de la leucémie aiguë avec les processus d'hyperplasie médullaire	42
1. Leucémie aiguë et leucémie chronique	42
2. Leucémie aiguë et érythromyélose aiguë	46
B) Rapports de la leucémie aiguë avec les processus d'aplasie médullaire	50
Leucémie aiguë et agranulocytose	50
— Le Tableau clinique	51
— L'Hématologie	52
C) Rapports de la leucémie aiguë avec les reticulo-endothélioses	63
1. Les Réticuloses pures	63
2. Réticuloses avec modifications de la formule blanche	64
3. Rapports nosologiques	67

CHAPITRE III

Leucémie aiguë et Infections	71
I. Les Faits Cliniques	73
Les Infections	74
Les Germes	78
Mode d'apparition des Accidents infectieux	81
Influence des Infections	83
II. Les Faits Expérimentaux	89
La Leucémie aviaire	90
Autres Leucoses animales	93
Pathologie expérimentale	94
III. Les Hypothèses	95
Etiologie infectieuse	95
Les Germes	99
Mécanisme pathogénique	102
IV. Etude critique	104
Le Terrain	109
OBSERVATIONS	113
CONCLUSIONS	161
BIBLIOGRAPHIE	165

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
